



TESIS DOCTORAL

HEPATOPATIA EN PACIENTES CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

**Presentada al Departamento de Medicina de la Universidad
Autónoma de Madrid por
Cristina Suárez Ferrer**
Médico Especialista de Aparato Digestivo en el Hospital Universitario
Puerta de Hierro Majadahonda Madrid

Directores de Tesis:
María Isabel Vera Mendoza
Médico adjunto de Gastroenterología y Hepatología en el Hospital
Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.
Profesor asociado del Departamento de Medicina, Universidad
Autónoma de Madrid.

Luis Abreu García
Jefe de Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital
Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Madrid.

A mi familia , por su apoyo incondicional.

AGRADECIMIENTOS:

La presente tesis es fruto de la colaboración de muchas personas quienes de forma desinteresada han dedicado su tiempo , su esfuerzo y su apoyo para que saliera adelante.

Parte esencial de este trabajo, se lo debo a todos los integrantes de la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Hospital Puerta de Hierro (Luis Abreu , Maribel Vera, Yago Gonzalez Lama, Marta Calvo y Virginia Matallana) , quienes me han brindado la oportunidad de desarrollar mi tesis en base a su trabajo y quienes gracias a su apoyo y sabiduría hacen que cada día se amplíen mis conocimientos y mi interés en este campo.

Quisiera expresar mi mas sincero agradecimiento a mi tutora la Dra. Maribel Vera Mendoza por hacer fácil lo difícil , por sacar tiempo de donde no lo había para desarrollar esta tesis y todo ello sin perder la sonrisa ni la paciencia.

Gracias al Dr. Luis Abreu García, quien es un ejemplo para mi cada día como persona y profesional. Nunca podre estar lo suficientemente agradecida por la confianza que has depositado en mi desde el principio.

Quiero tener especialmente presente y expresar mi mas sincera gratitud a las Dras. Marta Calvo y Elba Llop , quienes impulsaron desde un primer momento la realización de este trabajo y sin las cuales este proyecto no hubiera sido posible.

No puedo dejar de mencionar a Leticia Amo, enfermera de la unidad, por ayudarme en la búsqueda de pacientes con la eficiencia y el buen humor que la caracterizan.

Mi más sincero agradecimiento a todos los integrantes del Servicio de Gastroenterología del Hospital Puerta de Hierro: Jose Luis Calleja, Aurelio Garrido, Cesar Barrios, Jose Luis Martinez, Juan de la Revilla, Fernando Pons, Natalia Fernandez Puga, Alberto Herreros, Marisa Sierra, Carmen Serrano y Maria Trapero. Para mi es un orgullo haberme formado con vosotros que sois un ejemplo de profesionalidad y compañerismo . Gracias por los consejos y las oportunidades que me habéis dado.

A todos mis compañeros de residencia, gracias por vuestra amistad y compañerismo. A todos ellos: Mariano Gonzalez-Haba, Virginia Robles, Alvaro Rojas, Carlos Fernandez, Javier Abad, Isabel Blázquez , Raquel Rodriguez, Jose Santiago, Mercedes García, Irene Gonzalez, Marta Hernandez, Borja Oliva y Marta Magaz. Habéis sido un verdadero ejemplo para mi y gran parte de lo que soy os lo debo a vosotros.

Pieza fundamental para el desarrollo de esta tesis y de toda mi vida, es mi familia. Gracias al Dr. Jose Manuel Suarez de Parga, mi padre, por ser un ejemplo de integridad y constancia , espero seguir tus pasos con el tesón y la honradez que me has enseñado. Gracias a mi madre, la Dra. Julia Ferrer Iturralde, tu cariño y tu apoyo constante hacen que el camino durante esta tesis y durante toda mi vida sea más fácil. Gracias a mi hermana Marta, fan incondicional y amiga leal. Espero que algún día podáis sentir os tan orgullosos de mi como lo estoy yo de vosotros.

Y por último, Gracias Jesús por creer en mi y por apoyarme en todo momento, eres el mejor compañero de viaje que podría imaginar.

A todos vosotros, GRACIAS.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.

1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: ASPECTOS GENERALES

1.1. HISTORIA.....	13.
1.2. DEFINICIÓN.....	15.
1.3. EPIDEMIOLOGIA.....	15.
1.4. INCIDENCIA Y PREVALENCIA.....	16.
1.5. ETIOPATOGENIA.....	18.
1.5.1. FACTORES GENÉTICOS.....	19.
1.5.2. FACTORES AMBIENTALES.....	21.
1.6. PRESENTACIÓN CLÍNICA.....	25.
1.7. MANEJO DIAGNÓSTICO.....	27.
1.8. MANEJO TERAPEÚTICO.....	34.
1.9. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES.....	37.
1.9.1. MANIFESTACIONES ARTICULARES.....	38.
1.9.2. MANIFESTACIONES CUTANEAS.....	39.
1.9.3. MANIFESTACIONES OCULARES.....	40.
1.9.4. MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES.....	42.
1.9.5. MANIFESTACIONES TROMBOEMBOLICAS.....	42.

2. ENFERMEDADES HEPATICAS.

2.1. DEFINICIÓN.....	45.
2.2. CLASIFICACION DE LOS DISTINTOS TIPOS DE HEPATOPATIA.....	48.
2.3. DETERMINACIONES ANALÍTICAS	49.
2.4. ECOGRAFÍA ABDOMINAL.....	51.
2.5 ELASTOGRAFIA DE TRANSICION	54.
2.6. INDICES SEROLOGICOS.....	56.
2.7. DIAGNOSTICO DE HIPERTENSION PORTAL	58.

3. HEPATOPATIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.

3.1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES.....	61.
3.2. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA.....	66.
3.3. HEPATITIS AUTOINMUNE.....	72.
3.4. HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO.....	74.
3.5. HEPATITIS VIRALES.....	77.
3.6. HEPATOTOXICIDAD ASOCIADO AL TRATAMIENTO.....	79.
3.6.1. HEPATOTOXICIDAD POR TIOPURINICOS.....	79.
3.6.2. HEPATOTOXICIDAD POR METOTREXATE.....	83.
3.6.3. HEPATOTOXICIDAD POR CORTICOIDES.....	84.
3.6.4. HEPATOTOXICIDAD POR AMINOSALICILATOS.....	86.
3.6.5. HEPATOTOXICIDAD POR AGENTES BIOLOGICOS.....	87.
3.7. COLELITIASIS.....	90.
3.8. HIPERTENSION PORTAL IDIOPATICA.....	92.
3.9. TROMBOSIS PORTAL.....	94.

II. JUSTIFICACION Y ANTECEDENTES.....95.

III. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS.....103.

2. OBJETIVOS.....104.

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES..... 104.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS..... 105.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y ÁMBITO DE ESTUDIO107.

1.1. VARIABLES ANALIZADAS.....109.

1.2. MEDICION DE LAS VARIABLES.....112.

2. PACIENTES.....113.

2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN.....113.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSION.....114.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSION.....115.

2.4. PERDIDAS EN EL SEGUIMIENTO116.

3. ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO117.

4. ASPECTOS ÉTICOS.....119.

5.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO.....119.

5.2. CONFIDENCIALIDAD.....120.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....121.

V. RESULTADOS

1. ANALISIS GENERAL.....	125.
---------------------------------	-------------

2. ANALISIS POR SUBGRUPOS:

2.1. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA.....	132.
2.2. ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA.....	136.
2.3. HEPATOPATIAS VIRALES.....	140.
2.4. HEPATOPATIA ENOLICA.....	144.
2.5 TOXICIDAD POR FARMACOS TIOPURINICOS.....	146.
2.6. HIPERTENSION PORTAL IDIOPATICA.....	152.
2.7. OTROS:	
2.7.1. ANGIOMAS HEPATICOS.....	163.
2.7.2. TROMBOSIS PORTAL.....	164.

<u>VI. DISCUSIÓN.....</u>	167.
----------------------------------	-------------

<u>VI. CONCLUSIONES.....</u>	195.
-------------------------------------	-------------

<u>VII. BIBLIOGRAFIA.....</u>	203.
--------------------------------------	-------------

<u>VIII. ANEXOS.....</u>	227.
---------------------------------	-------------

<u>IX. LISTA DE ABREVIATURAS.....</u>	235.
--	-------------

I- INTRODUCCIÓN

1. ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL : ASPECTOS GENERALES.

1.1. HISTORIA

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de enfermedades bien diferenciadas aunque con características comunes como son la colitis ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis inclasificable (CI).

La colitis ulcerosa fue descrita a mediados del 1800 y no sería hasta un siglo más tarde, cuando se describió la que hoy conocemos como enfermedad de Crohn.

El primer caso documentado de esta enfermedad, que se denominó en sus orígenes como “enterocolitis granulomatosa” se atribuye a Giovanni Battista Morgagni (1682-1771). Posteriormente se reportaron otros casos de forma aislada, pero no fue hasta el congreso americano de gastroenterología de 1932 cuando los doctores Crohn, Ginzburg y Oppenheimer realizaron una conferencia denominada “Ileitis terminal: una nueva entidad clínica”. Inicialmente se pensaba en un origen infeccioso, probablemente viral de la enfermedad.

Si bien Ginsburg y Oppenheimer eran los autores más experimentados, se piensa que por una cuestión alfabética, la entidad se asocio al nombre de Crohn. La consolidación de dicho término en la literatura se adjudica al cirujano ingles Brooke, quien en 1997 publico una revisión de la entidad, utilizando el nombre de “enfermedad de Crohn”.

El concepto de Enfermedad Inflamatoria Intestinal se emplea desde hace pocos años, siendo su primer uso como entidad desde los años 40. Es por tanto muy probable que hayamos estado usando el concepto de EII de forma incorrecta, englobando otras patologías crónicas intestinales como las de etiología infecciosa (como la tuberculosis o la colitis por Aeromona), vascular (colitis isquémica) o desconocida (como la colitis microscópica colágena o linfocitaria).

Desde el diagnostico hemos asistido a un importante desarrollo en el conocimiento de estas enfermedades, tanto el diagnostico como en el manejo terapéutico. Con una incidencia creciente, se trata de patologías con expansión mundial que actualmente reciben una atención más personalizada y consensuada en la gran mayoría de los servicios de gastroenterología.

1.2. DEFINICIÓN

La Enfermedad Inflamatoria Intestinal engloba un grupo de trastornos crónicos caracterizados por una respuesta inmune desmesurada que produce lesiones de profundidad y extensión variable en el intestino.

Dentro de esta definición se engloban tres patologías con rasgos comunes pero con características individuales como son la Colitis Ulcerosa (CU), la enfermedad de Crohn (EC) y la Colitis Inclasificable (CI).

Las enfermedades crónicas intestinales, cursan con periodos de recrudescencia de los síntomas con otros de inactividad o quiescencia.

1.3. EPIDEMIOLOGÍA

La EII se desarrolla, en la mayoría de los casos, entre los 15 y los 40 años. La mayoría de los estudios sugieren una distribución bimodal de su desarrollo, con un segundo pico entre los 50 y 80 años. No queda claro si esta edad más tardía de aparición traduce un aumento de la incidencia con los años, una expresión tardía de una exposición ambiental temprana, o es realmente una confusión con una enfermedad vascular subyacente. En cuanto al sexo, los hombres y mujeres presentan el mismo riesgo de desarrollar EII. ¹

1.4. INCIDENCIA Y PREVALENCIA

La incidencia de la EC y de la CU, ha aumentado claramente en los últimos años en los países desarrollados, especialmente en los países del norte de Europa. En los últimos 40 años, han experimentado un notable incremento en todos ellos, estabilizándose, desde los años 80, entre 10-15 casos/100000 habitantes/año ².

Estas variaciones geográficas de incidencia, se conocen como gradiente Norte-Sur. Su existencia ha sugerido que los factores ambientales y, por lo tanto, los distintos estilos de vida, podrían desempeñar un importante papel en la etiología de estas enfermedades. Sin embargo, dicho gradiente geográfico ha podido verse influido también por otros factores, como diferencias en el diseño de los estudios, la metodología empleada para la detección de los casos y en los criterios utilizados para la definición de los mismos³.

En la actualidad, en aquellas zonas del sur de Europa, y concretamente en España, donde se han realizado estudios epidemiológicos recientes, estas diferencias son cada vez más discretas, pudiendo presuponer que, en un futuro, las tasas de todos los países desarrollados serán similares. Este último grupo de países, también ha experimentado un aumento de la incidencia, aunque más tardío, con relación a los países del norte, y paralelo a su crecimiento del nivel de vida⁴.

Por lo tanto, hoy hablamos más bien de gradiente Este-Oeste, relacionado con el desarrollo tecnológico (nuevas técnicas diagnósticas que permiten reclasificar enfermos diagnosticados de otras colitis) y, quizás, con un mejor acceso poblacional a una medicina de calidad, aunque otros factores tales como la industrialización, o modificaciones dietéticas, entre otros, pueden jugar un papel clave .

En el norte de América, las tasas de incidencia varían de 3,1 a 14,6 casos/100000 habitantes y año para la EC, y de 2,2 a 14,3 para la CU. En Europa, las tasas de incidencia varían entre 0,7 a 9,8 casos/100000 habitantes y año para la EC, y 1,5 a 20,3 casos/100000 habitantes y año para la CU ⁵.

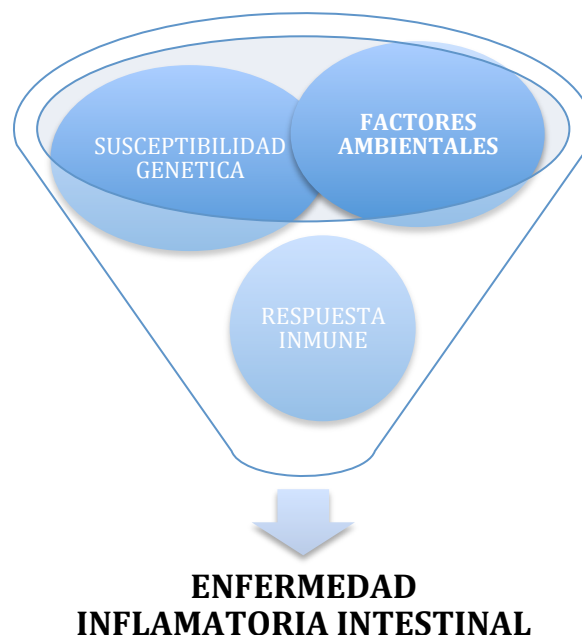
Menos datos existen en cuanto a la prevalencia de estas entidades. Un estudio reciente, realizado en el Norte de Inglaterra en el año 2000, sugiere una tasa de EII de 387 casos por 100000 habitantes (144 en la EC y 243 en la CU).⁶

No obstante, la mayoría de los trabajos se publicaron en los 80, sin considerar por tanto el incremento en los últimos años. Además, puesto que la mayoría de los estudios son hospitalarios y no poblacionales, posiblemente las tasas de los diferentes grupos realmente sean, en realidad, superiores.

1.5. ETIOPATOGENIA

La EC es una enfermedad de etiología desconocida; no obstante, todas las evidencias clínicas y experimentales sugieren que la aparición de la misma es el resultado de la combinación de factores genéticos, inmunológicos y ambientales , cuya actuación conjunta podría dar lugar a la aparición de la enfermedad.

Se supone que un factor iniciador, como un antígeno bacteriano, provocaría, en la mucosa del tubo digestivo, una respuesta inmune prolongada e inapropiada en individuos genéticamente susceptibles. Esta respuesta sería amplificada, perpetuándose en el tiempo y confiriendo a esta entidad un carácter crónico.



1.5.1. FACTORES GENÉTICOS

Los estudios de agregación familiar indican una alta incidencia de familiares con EC y CU. El riesgo para familiares es 30 veces mayor (entre el 15 y el 50%), especialmente en los de primer grado como los hermanos y también, aunque en menor medida, entre padres e hijos. ⁷

Además, aproximadamente el 10-20% de los pacientes con EII tienen antecedentes entre sus familiares. Es más, en familias de pacientes con EC, se ha observado una concordancia en la localización y severidad del curso clínico.

Estudios en gemelos y familias afectadas, la asociación con síndromes genéticos u otras enfermedades de base hereditaria, o las diferencias étnicas en la prevalencia de la enfermedad, ya sugerían la existencia de un componente genético en la EII. ⁸⁻⁹ En la EC, estudios realizados en gemelos demuestran una concordancia de hasta un 60% para la enfermedad en gemelos monozigotos, mientras que en los gemelos dizigotos no es diferente a la de los hermanos no gemelos. ⁷

Por otro lado, también existe una asociación con otras enfermedades, como la espondilitis anquilopoyética (antígeno mayor de histocompatibilidad –HLA-B27), la esclerosis múltiple (HLADR2) o la colangitis esclerosante primaria (HLA-B8DR3). En cuanto a la diferencia según las razas, presumiblemente por una predisposición genética, se observa que el desarrollo de la enfermedad es infrecuente en la raza negra, mientras que la incidencia es elevada en la raza judía, especialmente en los Ashkenazi. ¹⁰

El sistema a través del cual la EII parece ser hereditaria continúa siendo desconocido, aunque se describe como una herencia no mendeliana. La estrategia de búsqueda de genes asociados, se realiza fundamentalmente mediante dos estrategias: el mapeo general del genoma, buscando variaciones altamente polimórficas entre individuos afectados y no afectados, e investigando las posibles asociaciones con genes candidatos conocidos, por ejemplo, con genes del HLA.¹¹

Se ha evaluado el posible papel de múltiples genes en la etiología de la EII y se han identificado loci de susceptibilidad en varios cromosomas pero únicamente se han corroborado en los cromosomas 5, 6, 12, 14 y 16.¹²

El primer gen descubierto, asociado únicamente a la EC, localizado en el cromosoma 16q12 se denominó NOD2/CARD15, oficialmente rebautizado por el comité de nomenclatura como CARD15^{17,18}. Este gen, codifica una proteína citoplásmica conocida como NOD2. Ésta es expresada en monocitos, macrófagos, células dendríticas, células epiteliales y en las células de Paneth, encargadas de producir lisozimas con función antibacteriana, implicada en el reconocimiento de lipopolisacáridos bacterianos. Produce la activación de la ruta de señalización de factor nuclear kappa beta (NF- κ B), y la subsiguiente apoptosis, en el lugar de la invasión bacteriana, por lo que parece estar directamente implicada en la respuesta inmune innata frente a las bacterias.^{8,12,13}

Se ha formulado la hipótesis de que una disfunción del sistema inmunológico innato, ocasionada por la variante NOD2, conllevaría una activación excesiva del sistema inmunológico adaptado y, con ello, a la inflamación no controlada.¹⁴

Se han descrito tres secuencias variantes en NOD2/CARD15: Arg702Trp, Gly908Arg y Leu1007insC 17, 18, 38. Se cree que la variante CARD15 puede explicar alrededor del 20% de la predisposición genética de la EC. El riesgo relativo de desarrollar EC, especialmente de localización ileal, es de unas 2-3 veces mayor cuando se es portador de una mutación pero, si se dan dos mutaciones, el riesgo es de hasta 20-40 veces mayor 41-43. Los pacientes con esta variante tienen mayor probabilidad de desarrollar un patrón evolutivo estenosante.^{12,14,15}

1.5.2. FACTORES AMBIENTALES

Clásicamente, la EC se considera como una enfermedad asociada a un nivel sociocultural elevado y a áreas urbanas e industrializadas.

Partiendo de este hecho y, a pesar de que estas asociaciones no siempre se han confirmado en los estudios epidemiológicos, se han evaluado numerosos factores externos por su posible papel en la patogenia de la EII.

De todos los posibles factores externos evaluados, el tabaco ha demostrado ser el mayor factor de riesgo ambiental, asociado al desarrollo y a la evolución de la historia natural tanto de la CU como de la EC.

En un metaanálisis al respecto, se demuestra que el riesgo de desarrollar EC es el doble en fumadores ¹⁶. Los pacientes fumadores con EC, suelen tener afectación ileal y patrón estenosante o fistulizante. Además, necesitan con mayor probabilidad tratamiento de inmunosupresor a lo largo de la evolución de su enfermedad para el control de los síntomas que aquellos que dejan de fumar. Si el hábito tabáquico continúa tras la resección quirúrgica, el riesgo de recurrencia mayor.^{17,18}

Puesto que los componentes de la dieta son, junto con los antígenos bacterianos, los antígenos más frecuentes de la luz intestinal, parece lógico pensar que la dieta podría jugar un papel fundamental en el desarrollo de la EII. ¹⁹

No obstante, a pesar de que existen numerosos estudios que evalúan su posible influencia, no existe consenso, al tratarse de estudios de difícil interpretación. El consumo elevado de fibra parece tener un papel protector frente al desarrollo de la enfermedad; no obstante los resultados varían de un estudio a otro.^{19,20}

El consumo de ciertos fármacos, como los anticonceptivos orales y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) parecen favorecer el desarrollo de la enfermedad. ²¹

Los anticonceptivos orales no sólo se han visto implicados en la aparición de la EC, sino que, al mismo tiempo, podrían desencadenar un brote de actividad, con una probabilidad de 1,7 veces mayor, sobre todo si se consumen durante un periodo prolongado de tiempo. ^{22,23}

El mecanismo por el cual existe esta asociación no es del todo conocido, pero se presupone que es la propiedad trombogénica de los anticonceptivos orales la que condiciona microinfartos a nivel del tubo digestivo.²⁴

Se estima que el consumo de AINES puede incrementar, hasta 5 veces, el riesgo de desarrollar la EII. Pueden provocar, desde una inflamación leve de la mucosa que curse de forma asintomática, hasta estenosis, perforación y hemorragia.

Este daño se relaciona con la alteración en la producción de prostaglandinas, que actúan sobre la mucosa, tras la inhibición de la ciclooxigenasa y el metabolismo del ácido araquidónico.²⁵

El papel de diferentes agentes infecciosos en la etiología de la EC está sujeto a controversia, sugiriéndose que su efecto sería la activación de un proceso de base. El agente infeccioso más estudiado ha sido el *Mycobacterium avium* (MAI), basándose en similitudes existentes entre la tuberculosis (TB) y la EC (formación de granulomas a nivel de la mucosa intestinal). No obstante, los resultados de los estudios publicados son contradictorios y, por lo tanto, no se recomienda el empleo de tratamiento específico frente al MAI en los pacientes con EC .

Por otro lado, se consideran implicadas las infecciones bacterianas o víricas acontecidas durante el periodo perinatal, tanto en la madre como en el niño .

En este sentido, se barajan como primera posibilidad desencadenante las bacterias intestinales cuyos antígenos, al ponerse en contacto con los LT epiteliales que actuarían como APC, desencadenarían la respuesta inmunológica incontrolada en la propia pared intestinal.

La lactancia materna parece ofrecer una protección para padecer la EII, estimulando el crecimiento y desarrollo de la mucosa intestinal y elevando los niveles de inmonoglobulina (Ig)A.

Por último, el papel de la apendicectomía en el desarrollo de la EC ha sido ampliamente estudiado. La mayoría de los estudios concluyen que la realización de apendicectomía es un factor predictor del desarrollo de la EC, mientras que otros no encuentran diferencias estadísticamente significativas. Es más, determinados autores concluyen que las apendicectomías previas en pacientes con EC, probablemente se debían a un falso diagnóstico de apendicitis en pacientes con una EC no diagnosticada. El mecanismo por el cual la apendicectomía podría ser un factor de riesgo de desarrollo de EC es aún desconocido. Posiblemente, la resección del apéndice cecal, podría influenciar en el sistema inmunológico de la mucosa intestinal, que sería el responsable del desarrollo de la enfermedad.

1.6. PRESENTACION CLÍNICA.

Clínicamente es típica la presentación como dolor abdominal, diarrea y/o rectorragia de larga evolución. No obstante, dada la heterogeneidad en las formas de presentación y el lugar de afectación de la enfermedad de Crohn las manifestaciones pueden ser muy diversas.

La Enfermedad de Crohn (EC) es un tipo de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) que puede afectar a cualquier zona del tracto digestivo con una amplia variedad de manifestaciones clínicas y a menudo, un curso incapacitante.

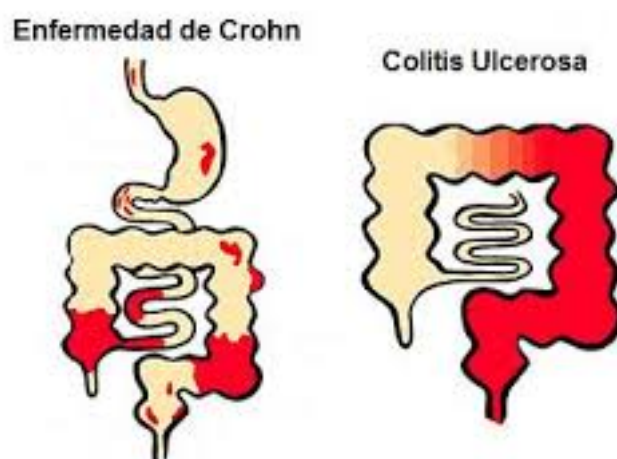
Se trata de una inflamación transmural del tubo digestivo, que puede manifestarse desde formas leves, con hiperemia de la mucosa hasta la formación de úlceras que pueden afectar incluso a la serosa. Es típica la afectación parcheada y discontinua de la mucosa. Con frecuencia se asocian complicaciones extramurales como la formación de abscesos o fístulas.²⁷

La enfermedad de Crohn puede afectar a cualquier tramo del tubo digestivo aunque las zonas afectadas con mayor frecuencia son las porciones más distales del intestino delgado (íleon Terminal y ciego) por lo que la correcta valoración de dichas regiones es imprescindible para el manejo de estos pacientes.

Clásicamente se han identificado tres patrones de presentación para la Enfermedad de Crohn según el curso evolutivo. Estos patrones no son excluyentes entre si, y en ocasiones un mismo paciente presenta patrones diferentes según el momento de su evolución. Estos patrones serian el penetrante (que induce la formación de fistulas y/o abscesos extramurales), el estenosante (que produce zonas de “estrechamiento” de la luz intestinal) y el luminal (con afectación predominante de la pared intestinal). ^{27,29}

La Colitis Ulcerosa (CU) en cambio, afecta únicamente al colon y al recto. La afectación es típicamente continua, englobando de forma constante los tramos más distales (recto) con una extensión ascendente. ²⁸

Al contrario de la enfermedad de Crohn, la afectación se limita únicamente a la mucosa, quedando las capas mas profundas intestinales, habitualmente respetadas.



Hasta un 10% de los casos, la enfermedad inflamatoria intestinal no cumple criterios clínicos, endoscópicos ni histológicos que puedan diferenciar entre colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn. Estas son las llamadas colitis indeterminada, aunque cuando el diagnóstico se hace mediante anatomía patológica hablamos de colitis inclasificable. Esta sigue las mismas pautas terapéuticas que la colitis ulcerosa en cuanto a manejo.

Para poder clasificar la enfermedad inflamatoria intestinal (tanto CU como para EC) según su comportamiento y su lugar de afectación, desde el año 2006 disponemos de la clasificación de Montreal. Esta clasificación fue formulada por la Organización Mundial de Gastroenterología en respuesta a la heterogeneidad de los pacientes con el fin de unificar criterios. (TABLAS 1 y 2).

1.7. MANEJO DIAGNÓSTICO

Para manejar estos pacientes de forma adecuada, es necesario establecer el diagnóstico y la distribución de la enfermedad con técnicas apropiadas. Dichas técnicas han de ser capaces, no sólo de detectar y cuantificar la actividad de la enfermedad, sino de localizar con exactitud la extensión y las posibles complicaciones asociadas; lo que implicaría un adecuado manejo de la enfermedad.

Las técnicas endoscópicas han sido cruciales para el diagnóstico y el manejo de los pacientes con EII. No obstante, dada la predilección de afectación del intestino delgado en la EC, esto no siempre es posible (bien por imposibilidad técnica para realizar la exploración completa, bien por las limitaciones de la misma). En la EC el íleon terminal se ve afectado en el 55% -con afectación conjunta del colon - y en un 30% exclusiva de ID. No obstante, continúa siendo el Gold estándar para el diagnóstico, ya que permite además de valorar el estado de la mucosa intestinal, la toma de biopsias para su examen histológico.^{26,27}

También por su aspecto endoscópico, se pueden diferenciar las lesiones debidas a la colitis ulcerosa y a la enfermedad de Crohn. En primer lugar y como hemos comentado anteriormente por su lugar de afectación aunque no disponemos de ningún dato endoscópico que sea patognomónico.³²

Por ejemplo la enfermedad de Crohn afecta con mayor frecuencia a íleon terminal y en la colitis ulcerosa este suele estar respetado, pero hasta un 10% de los pacientes con colitis ulcerosa tendrán afectación de íleon terminal.

Uno de los criterios más utilizados para el diagnóstico endoscópico de la EII son los de Leonard-Jones. Asimismo, para valorar la gravedad de las lesiones disponemos de índices como el de Mayo o el SES-CD. (TABLAS 3 y 4).

En general, en la colitis ulcerosa, se objetiva una afectación constante de recto con afectación continua y ascendente, consistente en una mucosa eritematosa, edematosa y friable, que ocasiones puede presentar úlceras y exudado. Es típica la aparición de pólipos y pseudopólipos de naturaleza inflamatoria.

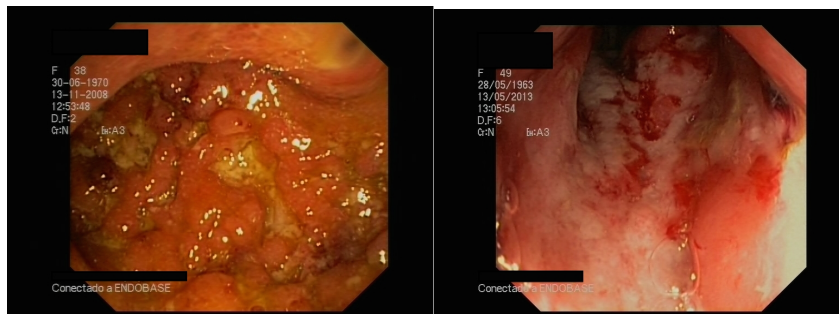


Fig. 1: Endoscopia en Colitis Ulcerosa

En cambio, las lesiones de la enfermedad de Crohn son aftas o ulceraciones más profundas y serpiginosas, alternando zonas de mucosa afectada con otras sanas. Esta afectación parcheada le confiere un aspecto en empedrado. También se pueden objetivar otras lesiones como fistulas o zonas estenóticas que son típicas aunque no exclusivas de la enfermedad.

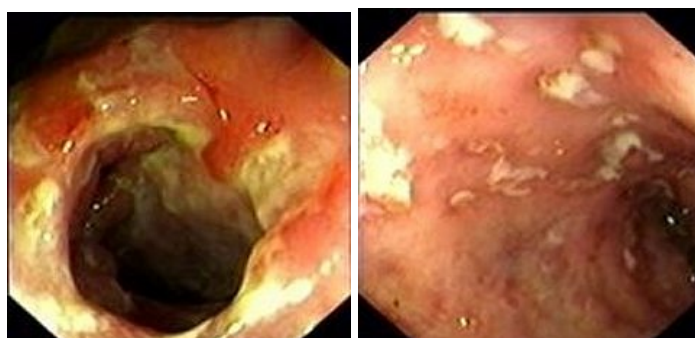


Fig. 2: Endoscopia en Enfermedad de Crohn

Es imprescindible la toma de muestras que nos permita establecer un diagnostico de certeza.

Para establecer un diagnostico definitivo no obstante, es preciso correlacionar los hallazgos clínicos , endoscópicos e histológicos, ya que la anatomía patológica aislada no siempre permite establecer el diagnostico definitivo. ³³

Las biopsias intestinales obtenidas mediante endoscopia, además nos permite establecer la actividad de la enfermedad. La inflamación en la EII puede ser clasificada como crónica, aguda sobre crónica o activa (aguda). La confirmación histológica de actividad requiere la presencia de criptitis, abscesos crípticos , infiltrado epitelial de neutrófilos , erosiones o ulceración.

Las características anatomopatologicas mas características de la Colitis Ulcerosa son la alteración en la arquitectura de las criptas , la alteración de las células epiteliales (como metaplasia de las células de Paneth , la plasmocitosis basal o la depleción de mucina) y el aumento de células plasmáticas, histiocitos y eosinofilos en la lamina propia. ³⁴

Según la guía de la ECCO se alcanza el diagnostico en el 75% de los casos cuando están presenten al menos 2-3 características de las siguientes³³:

- Severa distorsión de las criptas
- Severo descenso de la densidad de las criptas
- Irregularidad de la superficie
- Intenso infiltrado difuso inflamatorio sin granulomas

En el caso de la Enfermedad de Crohn la mayoría de los expertos establecen el diagnostico con la presencia de granulomas no caseificantes con alguna de las siguientes características:

- Infiltrado inflamatorio crónico focal y parcheado
- Irregularidad en las criptas

Además hay otras características que pueden apoyar el diagnostico como el aumento linfocitos intraepieliales, inflamación trasnmucosa, inflamación crónica focal sin atrofia criptas, cryptitis focal, hiperplasia de los nervios etc

Clásicamente, se han utilizado otros parámetros clínicos y analíticos para intentar valorar o cuantificar la actividad de la enfermedad, en ausencia de valoración directa de las áreas de intestino afectadas. El problema de estos parámetros en su inespecificidad y la imposibilidad de estos para distinguir en ocasiones la actividad de la enfermedad de las posibles complicaciones. No obstante, no existe en la actualidad una prueba que permita por sí sola la valoración de la actividad de EII, precisándose de la combinación de parámetros endoscópicos, histológicos, radiológicos y marcadores biológicos.

26,27,28,29

El parámetro mas utilizado, y que ha podido validarse en diversos estudios ha sido la proteína C reactiva (PCR) que permite una valoración indirecta de la actividad de la enfermedad. El problema es su baja especificidad y su falta de sensibilidad en pacientes con colitis ulcerosa.

Asimismo se han intentado validar múltiples índices tanto para la Colitis Ulcerosa y la Enfermedad de Crohn, que fueran capaces de cuantificar el grado de actividad de la enfermedad. Ninguno de ellos ha conseguido validarse en los distintos ensayos clínicos, aunque son una herramienta útil en la práctica clínica habitual para unificar criterios.

El más utilizado para la colitis ulcerosa es el de Trulove-Witts y para la enfermedad de Crohn el CDAI (Crohn's disease activity index) y el de Harvey-Bradshaw. (TABLA 5 y 6).

Hemos asistido por tanto en los últimos años, al nacimiento de múltiples técnicas que pretendían salvar este problema y permitir la valoración del intestino delgado en pacientes con EC. Las técnicas mejor aceptadas en la práctica clínica habitual han sido las exploraciones baritadas y la enterografía por TAC o RMN.³⁵

Las exploraciones baritadas, debido a su mayor disponibilidad, han supuesto durante años la prueba de elección para la valoración de la mucosa del intestino delgado y la constatación de posibles complicaciones tales como fístulas y/o estenosis.

No obstante, la aparición de técnicas mas sofisticadas, como la enterografía por TAC o RMN, que permiten obtener información adicional sobre la pared intestinal , la vascularización mesentérica y otras estructuras extraintestinales , han relegado a los tránsitos baritados a un segundo plano. ³⁵

En el caso de la RMN además debe añadirse la ventaja de la ausencia de radiación. Hemos de tener en cuenta que la EC es una patología crónica, con periodos de actividad y remisión que afecta principalmente a pacientes entre la segunda y cuarta década de la vida.

Es decir, que serán pacientes que precisen la realización de múltiples exploraciones radiológicas a lo largo de su vida prácticamente desde la adolescencia. En definitiva, parece que la RMN podría acabar con las limitaciones de las técnicas anteriormente expuestas.

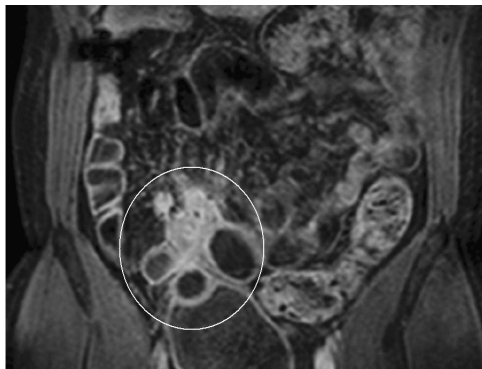


Fig. 3: Enteroresonancia Enf. Crohn

Desde 2001 disponemos en España de la cápsula endoscópica (CE), un método no invasivo, relativamente seguro y útil en la valoración del ID. Sin embargo el coste del procedimiento, su incapacidad para la toma de biopsias, su baja disponibilidad y que no se trata de un procedimiento exento de riesgos, han dificultado su implantación generalizada en el manejo de este tipo de pacientes.³⁶

En conclusión, es necesario tanto para el diagnóstico inicial como para el seguimiento posterior la unificación de los hallazgos de las distintas pruebas diagnósticas.

1.8. MANEJO TERAPEUTICO

Dado que la enfermedad inflamatoria intestinal cursa con periodos de remisión con otros de actividad o “brotes” el objetivo terapéutico dependerá del momento del curso evolutivo en el que nos encontremos.

Por tanto, el objetivo será inducir la remisión (o tratar el brote) y/o mantener la misma cuando nos encontremos en periodo quiescente. Todo ello disponiendo de un amplio arsenal terapéutico que se deberá aplicar con la menor toxicidad posible y persiguiendo mejorar la calidad de vida de los pacientes. ^{30,31}

El tratamiento farmacológico de la EII comprende la utilización de aminosalicilatos, corticoides, fármacos inmunosupresores y tratamiento biológico.

Los aminosalicilatos, son unos de los fármacos mas empleados en la EII suponiendo casi un 30% de los costes directos totales. Su acción es local en el intestino y aunque su mecanismo de acción es actualmente desconocido parece actuar en la cascada inflamatoria del acido araquidónico. Han demostrado su utilidad en la colitis ulcerosa leve-moderada para la inducción de la remisión y para su mantenimiento. Se dispone de presentación oral y tópica.

Aunque su toxicidad es poco frecuente y suele ser leve (cefalea, dolor abdominal etc) en ocasiones puede presentar toxicidad hematológica o hepática (no es preciso la monitorización de estos pero si tenerlos presentes).

Los corticoides son el principal agente terapéutico tanto en la vía oral como parenteral para el tratamiento del brote moderado-severo en ambas formas de EII. Han demostrado en distintos estudios su efectividad para la inducción de la remisión aunque dados los efectos secundarios a largo plazo no están indicados como tratamiento de mantenimiento.

El 20-30% de los pacientes son refractarios al tratamiento corticoideo convencional, otro 30% desarrollaran corticodependencia y en conjunto alrededor del 70% de los pacientes recidiva durante el primer año. Estos pacientes precisaran de un tratamiento mas agresivo como son los fármacos inmunomoduladores entre los que destacan los fármacos tiopurínicos (azatioprina y mercaptopurina), ciclosporina, metotrexato y fármacos antiTNF.^{26,27}

Hoy en día la azatioprina y su metabolito activo, la mercaptopurina, son los fármacos inmunosupresores mas utilizados en la EII. Ambos fármacos han demostrado su utilidad en el mantenimiento de la remisión en caso de corticodependencia y corticorrefractariedad. El inicio de su acción es lento, debiéndose esperar al menos 3 meses para observar el efecto.

No queda claro cuanto tiempo debería mantenerse esta medicación, aunque los últimos estudios establecen que esta podría mantenerse indefinidamente. Los principales efectos adversos son la toxicidad medular y la hepática, dada la gravedad de estos es preciso su monitorización continuada antes y durante el tratamiento.³⁶

Por último, los fármacos biológicos, siendo el infliximab y el adalimumab los que están actualmente aprobados en España, están indicados en caso de corticorrefractariedad para inducir la remisión y en caso de corticodependencia incluso cuando los fármacos inmunosupresores hayan fracasado. Existen diversos estudios que han demostrado la eficacia en estos ámbitos. No obstante, han demostrado que aumentan la frecuencia de infecciones (principalmente en aquellos pacientes que combinan tratamiento inmunosupresor y biológico).

^{27,28,37}

1.9. MANIFESTACIONES EXTRAINTESTINALES.

La enfermedad inflamatoria intestinal, tanto la CU como la EC, debería considerarse por el elevado número de manifestaciones extraintestinales asociadas, como una enfermedad sistémica.

Estas manifestaciones no siempre coinciden con la actividad de la EII de base, siendo los órganos más frecuentemente afectados la piel, las articulaciones, los ojos y el hígado.

La afectación extraintestinal en la EII depende de varios factores, siendo difícil distinguir las verdaderas manifestaciones extraintestinales (afectación sistémica primaria) de las complicaciones extraintestinales propias de la enfermedad, bien sean secundarias a la inflamación crónica, a la malnutrición o a los efectos adversos de los fármacos.

La frecuencia de las manifestaciones extraintestinales, varía mucho en las distintas series publicadas, entre un 10-50%. Cabe destacar que las series prospectivas y más recientes, fijan su incidencia próxima al 50%, por lo que podría deducirse que sea su frecuencia real. ^{38,39}

Por otro lado, el desarrollo de una manifestación extraintestinal, parece aumentar la susceptibilidad a padecer otra, es decir que en un mismo paciente se presenten conjuntamente manifestaciones articulares y oculares por ejemplo, Este y otros datos, hacen pensar en un origen fisiopatológico común.

Además, la elevada concordancia de manifestaciones extraintestinales de la EII en familiares de primer grado sugiere una base genética común. Tanto la CU como la EC son trastornos poligénicos y determinados genes de susceptibilidad en el complejo mayor de histocompatibilidad (CMH).⁴⁰

1.9.1. MANIFESTACIONES ARTICULARES

Son probablemente la manifestación extraintestinal más frecuente de la EII. Estas artropatías se incluyen en el grupo de las llamadas espondiloartropatias seronegativas, bajo la denominación de la artropatía enteropática. Esta puede adoptar dos formas clínicas principales : la artritis periférica y la artritis axial , además de un grupo de otras manifestaciones periarticulares,⁴¹

La patogenia de la artropatía enteropática no se conoce con exactitud.

La artropatía enteropática se asocia estrechamente con el HLA-B27 , aunque esta asociación es variable en los distintos tipos de artropatía e incluye asociaciones con otros marcadores del HLA.⁴²

Clasificación de la artropatía enteropática:

Artritis periférica:

- TIPO 1. Pauciarticular
- TIPO 2. Poliarticular

Artritis axial:

- Sacroileitis
- Espondilitis anquilosante

Otras manifestaciones:

- Atralgias
- Entesitis
- Tendinitis
- Periositis
- Osteopatía hipertrófica
- Lesiones granulomatosas articulares.

1.9.2. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS

Aproximadamente una tercera parte de las manifestaciones extraintestinales de la EII afectan a la piel.

Las más frecuentes son el eritema nodoso y el pioderma gangrenoso.

El eritema nodoso consiste en la aparición de nódulos inflamatorios en las extremidades inferiores, hasta un 10% de los casos se asocian a la EII. Suelen aparecer asociadas a brotes intestinales de la EII, y desaparecen en semanas sin dejar cicatriz, por tanto el tratamiento será el de la EII. ⁴³

El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofilica grave de carácter no infeccioso que aparece entre un 1-10% de los pacientes con EII en algún momento de su evolución (principalmente en pacientes con CU). Son lesiones ulcerosas con centro necrótico estéril que aparecen en extremidades inferiores y que puede preceder, coincidir o seguir al diagnóstico de EII. ⁴³



Fig. 4: Pioderma gangrenoso

1.9.3.MANIFESTACIONES OCULARES

Son poco frecuentes, aunque afectan a un 10% de los pacientes con EII. Es probable que la frecuencia real sea mayor ya que a menudo estas manifestaciones son confundidas con trastornos banales, por lo que sería necesaria una valoración oftalmológica rutinaria en estos pacientes.

Es importante recordar que estas manifestaciones pueden preceder al diagnóstico de la EII y que a menudo coexisten con otras manifestaciones extraintestinales (como el eritema nodoso o artritis).

Las manifestaciones más frecuentes son la epiescleritis, la escleritis y la uveítis.⁴⁴

La epiescleritis es la complicación ocular más frecuente y aparece típicamente coincidiendo con un brote de inflamación intestinal y muchas veces se resuelve con el tratamiento del mismo.

La escleritis es el trastorno ocular más grave, ya que puede disminuir la visión. Los pacientes a menudo aquejan dolor ocular intenso asociados a dolor a la palpación. El tratamiento debe ser agresivo con corticoides sistémicos.

La uveítis es la inflamación de la capa vascular del ojo ya sea en su porción anterior o posterior. Con frecuencia se solapa con otras manifestaciones extraintestinales, cutáneas y articulares. Se asocia, al igual que la espondilitis anquilopoyética) al HLA-B27 y puede aparecer en brotes de la EII o durante la remisión.⁴⁴



Fig.5: Uveitis

1.9.4.MANIFESTACIONES HEPATOBILIARES.

Las enfermedades hepatobiliares son frecuentes en los pacientes con EII, con una frecuencia que oscila entre el 10% al 50% en las distintas series publicadas.⁴⁵

En muchos casos estas alteraciones pueden ser atribuidas a alguno de los medicamentos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, a trastornos nutricionales asociados a la misma o al uso de nutrición parenteral (sin olvidar las causas habituales de hepatopatía crónica en la población general: virus hepatotropos, alcohol...).⁴⁶

En otras ocasiones, la alteración hepática tiene una base inmunológica y puede considerarse una verdadera manifestación extraintestinal de la EII.

Todas estas patologías se desarrollaran mas detenidamente en el capitulo siguiente.

1.9.5.MANIFESTACIONES TROMBOEMBOLICAS

Los pacientes con EII presentan un riesgo aumentado de fenómenos tromboembolicos que pueden desembocar el accidentes cerebrovasculares así trombosis periféricas arteriales o venosas.

La frecuencia de estos fenómenos oscila entre el 1,2% al 6% , aunque en series necropsicas puede llegar al 40%.⁴⁷

Aunque es cierto que los pacientes con EII están expuestos a factores de riesgo clásicos para padecer fenómenos tromboembolicos (cirugía, inmovilización...), esto no parece explicar el aumento de la incidencia que experimentan estos pacientes.

Es bien conocido que en los pacientes con EII existe un desequilibrio entre coagulación y fibrinólisis a favor de la primera y que este desequilibrio puede estar influido por el proceso inflamatorio. En todo caso, la actividad inflamatoria no es el único determinante, ya que un 30 - 40% de los fenómenos trombóticos ocurren durante los periodos de remisión. ⁴⁸

Sea cual fuere la etiología de estos fenómenos, es aconsejable su prevención mediante el uso de heparina de bajo peso molecular en pacientes con brotes moderados-graves de EII.

2. ENFERMEDADES HEPATICAS:

2.1. DEFINICIÓN:

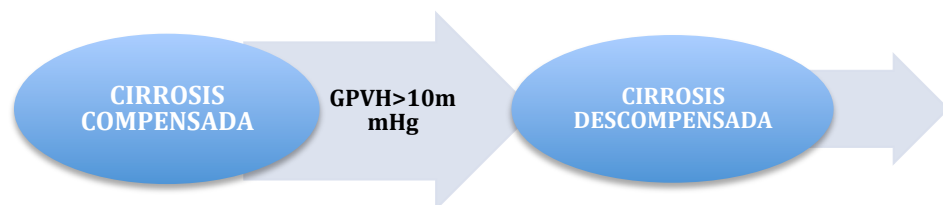
Las enfermedades hepáticas abarcan un amplio grupo de patologías que tienen como característica común la lesión del sistema hepatobiliar, no obstante la afectación primaria o secundaria del hígado comporta lesiones en otros órganos y aparatos por lo que podrían considerarse enfermedades sistémicas para un correcto enfoque diagnóstico y terapéutico.

Los distintos tipos de daño hepático, independientemente de su etiología, pueden clasificarse en agudas y crónicas. Las hepatitis agudas pueden evolucionar hacia la curación o pueden cronificar.

La cirrosis es el estadio final de todas las enfermedades hepáticas crónicas progresivas. Es un proceso difuso caracterizado por la pérdida de parénquima hepático, formación de septos fibrosos y de nódulos de regeneración que causan la distorsión de la arquitectura y anatomía vascular normal.

Actualmente la cirrosis es una enfermedad dinámica y potencialmente reversible en estadios iniciales.

Hay dos fases, la cirrosis compensada y descompensada, con un pronóstico y una supervivencia muy distinta. El punto de corte que predice el desarrollo de cirrosis descompensada es un gradiente de presión venosa hepática mayor de 10mmHg.



Las complicaciones de la cirrosis son las mismas independientemente de la causa. La hipertensión portal es una de las complicaciones más importantes de la cirrosis descompensada e interviene en la aparición de ascitis y hemorragia por varices esofagogastricas.

Es importante tener en cuenta que la cirrosis hepática predispone al desarrollo de hepatocarcinoma, por lo que hay que realizar un despistaje rutinario y periódico de este.

La incidencia de las hepatopatías crónicas es alta, siendo la causa mas frecuente en Europa y Norteamérica (40-60%) el abuso de alcohol y el hígado graso no alcohólico. Un 25-30% de los casos son el resultado de la hepatitis crónica viral (hepatitis B y C).⁴⁹

En ocasiones la hepatopatía aguda no presenta trastornos clínicos identificables (o estos son leves e inespecíficos) y en la mayoría de los casos su diagnostico es exclusivamente analítico.

Las manifestaciones clínicas de las hepatopatías crónicas, son las derivas de las complicaciones de la cirrosis, siendo la ictericia y la ascitis (60% de los casos), los signos más frecuentes.

Para el diagnostico la realización de una historia clínica detallada, una exploración física adecuada y de pruebas diagnosticas no invasivas (serologías , perfil férrico, autoinmunidad y ecografía abdominal) va a permitir diagnosticar la mayoría de las causas de hepatopatía.

2.2. CLASIFICACION DE LOS DISTINTOS TIPOS DE HEPATOPATIA

- **HEPATITIS DE CAUSA INFECCIOSA:** VHC, VHB, VHA, VIH
- **HEPATITIS DE CAUSA AUTOINMUNE:** Cirrosis Biliar Primaria, Colangitis Esclerosante Primaria o Hepatitis Autoinmune.
- **HEPATITIS POR TOXICIDAD FARMACOLOGICA**
- **HEPATOPATIA POR ABUSO DE ALCOHOL**
- **ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO**
- **OTRAS HEPATOPATIAS.**

2.3. DETERMINACIONES ANALÍTICAS

En cuanto al diagnóstico analítico, las pruebas de función hepática incluyen tanto test bioquímicos (AST, ALT, GGT o fosfatasa alcalina) , así como niveles de bilirrubina sérica, albumina o pruebas de coagulación como la actividad de protrombina. La fosfatasa alcalina, la GGT y la bilirrubina son los marcadores más fiables de colestasis, mientras que las transaminasas (ALT, AST y GGT) de citolisis.

En la mayor parte de los casos el diagnóstico de hepatopatía se establece únicamente basándose en criterios analíticos, ya que gran parte de los pacientes se encontraran asintomáticos.

La albúmina, las plaquetas y los factores de coagulación nos servirán para distinguir procesos agudos y crónicos. En principio la disminución de las cifras normales de albúmina y plaquetas nos deben hacer pensar en un proceso crónico, De hecho, recientes estudios han situado al descenso de las plaquetas como el factor diagnóstico independiente mas potente para predecir el desarrollo de hipertensión portal.

La elevación de enzimas de predominio citolítico se debería descartar toxicidad por fármacos, hepatopatías virales y alcohólicas, así como hígado graso no alcohólico.

En la elevación de enzimas de predominio colestasico, la primera cuestión es si se trata de una colestasis extrahepatica (por obstrucción biliar de cualquier causa) o intrahepatica (CBP, CEP, fármacos...). Esta clasificación puede establecerse en la mayoría de los casos con una ecografía abdominal. ⁵¹

No solo la elevación de unas determinadas enzimas de las pruebas de función hepática pueden ayudarnos al diagnostico etiológico de las enfermedades hepáticas. El grado de elevación de dichas enzimas, suele ser un reflejo de la causa.

Existen numerosos estudios que han intentado utilizar estos parámetros analíticos para predecir el punto evolutivo de la enfermedad hepática, incluso para reflejar el grado de hipertensión portal y/o de la presencia de las complicaciones derivadas de la cirrosis como las varices esófago-gastricas. En la literatura mas reciente, la cifra de plaquetas ha demostrado ser un reflejo del grado de hipertensión portal con un valor predictivo superior que otros parámetros. ⁵²

2.4. ECOGRAFÍA ABDOMINAL

La ecografía abdominal ha demostrado ser una prueba sensible y específica para el diagnóstico inicial y el seguimiento de las enfermedades hepáticas. Se ha convertido en una prueba insustituible tras la realización de una historia clínica detallada en el paciente con sospecha de patología hepática.⁵³

Aunque existen otros métodos diagnósticos cuya especificidad es mayor para el estudio del parénquima hepático y/o de la vía biliar (TC o RM), el hecho de que se trate de una prueba no invasiva, rápida y de bajo coste con unos resultados en cuanto a sensibilidad buenos, la ha situado como la primera prueba a realizar ante la sospecha de patología hepática.⁵⁴

La ecografía abdominal en manos expertas es capaz de valorar la indemnidad del parénquima hepático y de diagnosticar la presencia de lesiones ocupantes de espacio.

Además es capaz de distinguir entre procesos hepáticos agudos o crónicos y de detectar signos indirectos de hipertensión portal (esplenomegalia, hipertrofia del lóbulo caudado...).

El principal valor de la ecografía en el estudio de un paciente con hepatitis aguda radica en la posibilidad de excluir otras causas de dolor abdominal o de ictericia, ya que en la mayoría de los casos de hepatitis aguda la ecografía será normal.

En los casos de cirrosis en cambios el diagnostico ecográfico esta basado en la alteración de la ecogenicidad del parénquima hepático y la existencia de una superficie nodular así como posibles datos de hipertensión portal asociada.⁵³

La mayoría de los ecógrafos asimismo, permiten la realización de Doppler color, que da la oportunidad de una valoración vascular mas concreta. Esto nos permite desde detectar posibles defectos de flujo que puedan ser el origen de la hepatopatía (síndrome de Budd Chiari o trombosis portal por ejemplo) así como alteraciones vasculares consecuencia de la hipertensión portal permitiéndonos el diagnostico mediante signos directos (por ejemplo mediante la medición de la velocidad y el flujo portal).

Por otra parte, la ecografía abdominal es capaz de visualizar la vía biliar y el páncreas, permitiendo el diagnostico de certeza de las lesiones y/o obstrucciones de la vía biliar (por litiasis o neoplasias por ejemplo).

Por ultimo, la ecografía es de gran utilidad para realizar la biopsia hepática, permitiendo la localización del punto donde existe menor riesgo de lesionar otras estructuras, como la vesícula biliar, o grandes vasos intrahepaticos, En los casos de lesiones focales la ecografía permite realizar una toma de muestra dirigida, tanto para la obtención de una biopsia percutánea, como de material citológico.

Para la exploración del hígado mediante ecografía, no se precisa preparación alguna, si bien, como habitualmente se debe completar la exploración del resto del abdomen, es preferible que el paciente se encuentre en condiciones de ayuno, con lo cual mejorara la exploración de la vesícula biliar y el páncreas.

Por tanto, en todo paciente con alteración de las transaminasas, independientemente del origen que se sospeche por los datos clínicos y analíticos, es imprescindible la realización de una ecografía abdominal para completar el diagnóstico y detectar el estado evolutivo de la enfermedad.

En los casos de cirrosis, dado que estos pacientes tienen aumentada la incidencia de hepatocarcinoma, la realización de la ecografía abdominal de forma periódica es imprescindible para el cribado.⁵⁵

2.5. ELASTOGRAFIA DE TRANSICIÓN

La elastografía hepática de transición o fibroscan es un método no invasivo de reciente introducción que permite evaluar la rigidez hepática. Esto es de vital importancia ya que el pronóstico de la enfermedad hepática crónica depende de la extensión y la progresión de la fibrosis hepática.⁵⁶

Es una técnica que utiliza una onda de vibración pursatil y otra de ultrasonidos que se transmiten al tejido hepático (evaluando un volumen 100 veces superior al de la biopsia). La velocidad de propagación de la onda de ultrasonido se correlaciona con la dureza del tejido e indirectamente con el estadio de fibrosis hepática.

Existe una buena relación entre la rigidez hepática y los diferentes estadios de fibrosis, siendo excelente en los casos de cirrosis hepática. Además es altamente fiable para detectar los casos sin fibrosis, es decir normales. En distintos estudios se ha postulado que valores inferiores a 5kPa pueden ser considerados normales.⁵⁶

Al tratarse de un método rápido y no invasivo permite una valoración periódica de la fibrosis hepática sin necesidad de realizar una biopsia hepática. (la cual no está exenta de complicaciones). No obstante, el gold estándar continúa siendo la biopsia ya que el fibroscan presenta ciertas limitaciones y no es capaz de discriminar con exactitud los estadios intermedios de fibrosis.

Las principales limitaciones son que sobrestima el grado de fibrosis en pacientes con hipertransaminasemia o con colestasis extrahepática y es más difícil técnicamente en pacientes obesos o con ascitis. Por otro lado, infraestima el grado de fibrosis en casos de esteatosis hepática. En algunas series cifran los casos de exploraciones no interpretables (principalmente por obesidad) entre el 5-20% de los casos.⁵⁷

Otra de las dificultades a las que se enfrenta esta técnica, es la validación de los puntos de corte para los distintos estadios de fibrosis en las diferentes patologías hepáticas. Los numerosos estudios clínicos en este sentido, han podido establecer puntos de corte y por tanto validar esta técnica para pacientes con hepatopatías de origen viral B y C.

Hacen falta más estudios para validar el fibroscan en otras hepatopatías como las colestásicas (CEP, CBP...) o hepatopatía autoinmune. No obstante, en la práctica clínica habitual, la elastografía de transición hepática se utiliza para valorar la gravedad de todo tipo de hepatopatías crónicas.

2.6. INDICES SEROLÓGICOS

Como se ha comentado anteriormente, la biopsia hepática aunque continua siendo el gold estándar para el diagnóstico de la fibrosis hepática, es una prueba invasiva y no exenta de complicaciones. En este tipo de pacientes es además necesaria una valoración periódica de la fibrosis hepática para el seguimiento y la monitorización del tratamiento.

Es por ello que en los últimos años se han desarrollado numerosos índices serológicos, y por tanto, no invasivos, que pretenden valorar la fibrosis hepática sin necesidad de realizar una biopsia hepática.^{58,59}

Estos marcadores no tienen relación directa con la fisiopatología de la producción o degradación colágena en el hígado, sino que reflejan las consecuencias de la fibrosis del órgano.

La mayoría de estos índices han sido desarrollados en el marco de la enfermedad por hígado graso no alcohólico, ya que para otras hepatopatías, como las virales (VHC, VHB) disponemos del fibroscan como herramienta validada no invasiva para la fibrosis.

Uno de los índices validados y que utilizaremos nosotros para la estratificación de nuestra serie, es el NAFLD fibrosis score, que utiliza indicadores independientes de la fibrosis hepática avanzada como son la edad, la hiperglucemia, el índice de masa corporal, las plaquetas, la albumina y el cociente AST/ALT.

En recientes estudios con este índice se estima que hasta en un 75% de pacientes se evitaría la biopsia, obteniendo una predicción correcta del grado de fibrosis hasta en un 90% de los casos. ⁵⁹

Aunque a día de hoy, no disponemos de ningún índice que nos permita discriminar que pacientes van a desarrollar complicaciones clínicas relevantes (ascitis, hemorragia por varices...) , la combinación de algunos de estos índices permiten identificar correctamente hasta el 50-70% de los pacientes, y por tanto, ahorrar un numero significativo de biopsias hepáticas.

2.7. DIAGNÓSTICO DE HIPERTENSION PORTAL

La ecografía abdominal, como se ha desarrollado en capítulos anteriores, permite el diagnóstico radiológico mediante datos directos e indirectos de la hipertensión portal. Además permite el diagnóstico de alguna de las complicaciones clínicamente significativas asociadas a la cirrosis como es la presencia de ascitis o esplenomegalia.

No obstante para la valoración de otras complicaciones relevantes, como es el desarrollo de varices esófago-gástricas y su tratamiento, es preciso la realización de una panendoscopia oral. En todos los pacientes con sospecha de hipertensión portal, es preciso la realización de esta técnica endoscópica, la cual nos permitirá diagnosticar la presencia de varices y su tamaño. Además nos permitirá su erradicación mediante ligadura endoscópica con bandas elásticas cuando sea necesario. Asimismo es la técnica de elección cuando se produce una complicación como es la hemorragia por varices esófagástricas,

Además, aunque mediante la ecografía doppler se puede realizar una estimación del flujo portal, hoy en día podemos realizar una medición directa de la presión portal mediante el cateterismo de venas suprahepáticas. Esta es la técnica con menor riesgo para la evaluación hemodinámica de la hipertensión portal.

Consiste en la cateterización bajo control fluoroscópico de una vena suprahepática, siendo la vía de abordaje más utilizada la vena yugular interna. Con la punta del catéter en el interior de una vena suprahepática, se registra la presión suprahepática libre (PSL), a continuación se avanza el catéter y se hincha un balón que posee en su punta ocluyendo el flujo y registrando la presión suprahepática enclavada (PSE). La diferencia entre ambas presiones representa el gradiente de presión en las venas suprahepáticas (GPVH).⁶⁰

La determinación del GPVH es de gran utilidad clínica no solo en el diagnóstico de la hipertensión portal, sino también en el seguimiento del tratamiento médico y como marcador del pronóstico de estos pacientes.

Por ejemplo, para pacientes que presentan un hepatocarcinoma uninodular que podría ser susceptible a tratamiento quirúrgico, la realización de un cateterismo es esencial, ya que los pacientes que presenten un GPVH mayor de 10 mmHg tendrán mayor riesgo de desarrollar descompensaciones postquirúrgicas por lo que se deberán valorar otras alternativas.⁵⁵

Otro campo en el que es esencial la realización de un cateterismo de venas suprahepáticas, es para la clasificación de la hipertensión portal, más aun cuando la causa de esta no ha quedado claramente establecida. Por ejemplo, los pacientes con hipertensión portal sinusoidal (cirrosis por distintas causas), tendrán un gradiente mayor de 5mmHg, mientras que si el origen es presinusoidal el GPVH suele ser normal (trombosis portal o hipertensión portal idiopática).⁶⁰

3. HEPATOPATIA ASOCIADA A LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

3.1. INTRODUCCION Y ANTECEDENTES

Existe una alta incidencia y prevalencia de hepatopatía en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). Es frecuente que en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se objetiven cambios analíticos o clínicos que indican la existencia de patología hepática asociada con una incidencia entre el 11-49% en colitis ulcerosa y del 15-30% en la enfermedad de Crohn.^{61,62}

La presencia de hepatopatía crónica, principalmente si esta se asocia a Hipertensión Portal (HTP), condiciona la evolución y el manejo terapéutico en estos pacientes. Hay que tener presente que la presencia de HTP puede aumentar la morbilidad y mortalidad perioperatoria y que los pacientes con EII precisaran de tratamiento quirúrgico con una elevada frecuencia.⁶³

Además debemos considerar las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que acontecen en pacientes hepatopatas a la hora de ajustar la medicación inmunosupresora que a menudo precisan los pacientes con EII.

En la población general, las causas mas frecuentes de cirrosis en nuestro medio son el consumo de alcohol y los virus hepatotropos(principalmente VHC y VHB).

Aunque cabria pensar que dado que los pacientes con EII cuentan con numerosos ingresos hospitalarios así como mayores requerimientos transfusionales y que esto podría aumentar la incidencia de hepatitis virales , diversos estudios demuestran que su incidencia no es superior a la de la población general, y que es incluso mas baja. ⁶⁴

Por otro lado, como sucede en otros grupos de pacientes con enfermedades crónicas, el consumo de alcohol es menor que en otros grupos. ⁶⁵

Además, en pacientes con EII, hay que tener presente la colangitis esclerosante primaria (CEP) e incluirla siempre en nuestro diagnostico diferencial de hepatopatía. Entre un 60-80% de los pacientes con CEP, asociaran una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII) , principalmente Colitis Ulcerosa (CU) (80%), aunque también puede verse en Enfermedad de Crohn (EC) (10%) y el colitis indeterminada (CI) (10%).

En los pacientes en los que coexisten ambas patologías el curso evolutivo es desfavorable y la frecuencia de neoplasias mayor.⁶⁶

La esteatosis hepática no alcohólica, es mas frecuente en pacientes con EII. Es probable que las condiciones asociadas a estos pacientes, como son el uso de nutrición parenteral o el tratamiento corticoideo aumenten su incidencia. No obstante, parece que en pacientes en los que no se dan estas condiciones, la frecuencia de esteatosis hepática esta aumentada. Diversos estudios han señalado que la EII podría ser un factor de riesgo por si mismo, ya que estos pacientes presentan menos factores de riesgo cardiovascular que la población general para presentar esteatosis hepática. ⁶⁷

No obstante, aunque las etiologías del daño hepático son diversas, en la mayoría de los casos responde a efectos idiosincrásicos de la medicación utilizada para el tratamiento de la EII.

Los dos grupos de fármacos inmunosupresores que se asocian con una mayor frecuencia con la producción del daño hepático son el metotrexate y los fármacos tiopurínicos (Azatioprina y 6-Mercaptopurina). ⁶⁸

En cuanto al metotrexate, aunque al inicio de su uso, se publicaron varios casos de hepatopatía crónica en relación al tratamiento crónico principalmente en pacientes con psoriasis, existen varios estudios que indican que el riesgo es bajo. Este riesgo es además independiente de la dosis acumulada y se asocia con la coexistencia de

factores de riesgo clásicos de hepatopatía tales como el consumo de alcohol o la obesidad. ⁶⁹

Los inmunomoduladores tiopurínicos (Azatioprina y 6-Mercaptopurina) son fármacos que han demostrado ser efectivos en la inducción y el mantenimiento de la remisión, en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII). ^{68,70}

No obstante, se han descrito diversos efectos secundarios asociados a estos tratamientos, entre los que destaca la hepatotoxicidad, que obligan incluso en ocasiones a la suspensión de los mismos.

La hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos tiene una incidencia variable según las series, con incidencias de hasta el 15%. Los efectos adversos son de tipo alérgico (por hipersensibilidad) , de tipo idiosincrásico (suele manifestarse como una hepatitis aguda - citolítica o colestásica- durante el tratamiento) o dosis-dependiente (que englobaría la hiperplasia nodular regenerativa, la enfermedad veno-oclusiva y la peliosis hepática). Si bien la forma de daño hepático mas frecuente es la idiosincrásica. ^{70,71}

No obstante, en los últimos tiempos han aumentado el número de casos con reacciones tardías (incluso al tiempo de suspender el tratamiento) en forma de hiperplasia nodular idiopática (con o sin Hipertensión Portal) o de HTP idiopática. ^{72,73}

A pesar de que la hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos, esta sobradamente demostrada, existen pocos estudios acerca del tipo de daño hepático producido y por tanto, existen unas recomendaciones poco claras sobre el manejo.

Asimismo, existen pocos datos sobre los factores de riesgo, la incidencia y el manejo de la hipertensión portal (idiopática o secundaria a hiperplasia nodular focal) asociada al tratamiento tiopurínico.

Por tanto, dada la elevada prevalencia de enfermedades hepáticas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sería preciso que dispusiéramos de series amplias de pacientes donde poder estudiar la prevalencia real y el curso clínico de estos pacientes.

3.2. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad hepática de origen autoinmune, que se caracteriza por la inflamación crónica y mantenida de los conductos biliares intra y extrahepáticos.

El curso de la enfermedad es crónico y progresivo y acaba desembocando en la formación de lesiones fibrosas en los conductos biliares, que causan obstrucciones multifocales e irregularidades de dichos conductos de forma característica.

La progresión de la enfermedad puede desembocar en el desarrollo de cirrosis y fallo hepático, siendo el trasplante hepático el único tratamiento disponible en fases avanzadas de la enfermedad.

No se conoce con precisión la etiología de la enfermedad, aunque parece claro que se desarrolla en pacientes con susceptibilidad genética y que posee una base autoinmune. Se ha identificado una agregación familiar, existe una asociación del HLA tipo I, B8 y DR3 así como otros antígenos de HLA tipo II alelos DRB1*0301 y DRB1*1301.

66,74

Es más frecuente en varones que en mujeres (ratio 2:1) y aunque puede aparecer en la infancia, es más frecuente que debute en pacientes de edad media (30-40 años).

Entre un 60-80% de los pacientes, asociarán una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), principalmente Colitis Ulcerosa (CU) (80%), aunque también puede verse en Enfermedad de Crohn (EC) (10%) y en colitis indeterminada (CI) (10%).⁷⁵

Casi la mitad de los pacientes estarán asintomáticos en el momento del diagnóstico, siendo los signos clínicos más típicos el prurito cutáneo, el síndrome constitucional (astenia, pérdida de peso) y el dolor abdominal en hipocondrio derecho.

Para establecer el diagnóstico es suficiente la presencia de colestasis no atribuible a otras causas (elevación de GGT y fosfatasa alcalina de forma característica) junto con alteraciones estructurales características de la vía biliar en las pruebas de imagen (principalmente resonancia magnética y CPRE).^{75,76}

En los estudios radiológicos generalmente se identifican múltiples áreas de estenosis con dilatación segmentarias secundarias que confieren a la vía biliar un aspecto arrosariado. Estas estenosis pueden afectar tanto a la vía intrahepática como a la extrahepática, siendo lo más frecuente la afectación de ambas (aunque en 15-30% de los casos solo se afecta la vía biliar intrahepática). Es característico que estos pacientes tengan reducida o atenuada la ramificación de la vía biliar intrahepática.

Existe una variante de la enfermedad, en que se afectan solo se afectan los conductos biliares de pequeño tamaño , por lo que la colangiografía es normal. No se conoce la frecuencia real de esta variante, diagnosticándose en algunos de estos pacientes mediante biopsia.

La determinación de autoanticuerpos es de vital importancia para descartar otros síndromes sobreañadidos o solapamiento como la Hepatitis Autoinmune (HAI), pero no es definitivo para el diagnóstico de la CEP ya que son inespecíficos. Los autoanticuerpos que se objetivan con mayor frecuencia son los pANCA, ANA y antimusculo liso. Los autoanticuerpos que con mayor frecuencia se elevan son los pANCA , hasta en un 60-80% de los casos. ^{66,74,77}

Es característico aunque nuevamente no determinante para el diagnóstico, la elevación de la IgG, que ocurre hasta en un 60% de los casos.

Como hemos comentado anteriormente, la realización de una prueba de imagen que valore el parénquima hepático y la vía biliar es esencial para el diagnóstico. La técnica diagnóstica considerada como patrón oro continúa siendo la colangiografía por resonancia nuclear magnética (CRMN), donde se puede apreciar la dilatación segmentaria de la vía biliar característica de la enfermedad. Aunque la sensibilidad para detectar estenosis es alta (hasta en un 98%), en ocasiones no muestra alteraciones, principalmente en estadios precoces de la enfermedad.

En los casos en los que la colangiografía no sea diagnóstica, la realización de una colangiografía percutánea endoscópica (CPRE) para objetivar la vía biliar, podría apoyar el diagnóstico.

Solamente en los pacientes en los que la sospecha clínica sea alta y las pruebas radiológicas no sean diagnósticas será necesario la realización de una biopsia hepática. Además la realización de la biopsia nos aporta información acerca del estadio de la enfermedad, clasificando la enfermedad en cuatro grados histológicos. (TABLA 3). Hay una gran variedad de hallazgos histológicos, siendo la fibrosis periductal concéntrica que le confiere un aspecto en “capas de cebolla”, la más característica que se identifica hasta en el 50% de las biopsias. La fibrosis periductal se acompaña con frecuencia de infiltrado inflamatorio por linfocitos, neutrófilos y células plasmáticas.

Respecto al manejo terapéutico de los pacientes con CEP, no existe ningún tratamiento farmacológico curativo y el trasplante sigue siendo la única opción en muchos pacientes. Además, no existe un objetivo clínico o analítico claro, que nos permita definir la respuesta de los pacientes al tratamiento ya que por ejemplo las pruebas de función hepática, principalmente la fosfatasa alcalina, puede fluctuar a lo largo de su evolución sin correlación clínica o histológica. El tratamiento de la CEP se basa principalmente en la administración de Ácido Ursodesoxicólico (AUDC) que ha demostrado en algunos estudios que mejora las alteraciones analíticas aunque no aumenta la supervivencia. La dosis recomendada es de 15-20mg/Kg/día.

En algunos estudios, se ha demostrado que dosis más alta (30mg/Kg/día) han demostrado una mejoría de los parámetros analíticos aunque conlleva un aumento de los efectos adversos (muerte, cirrosis, trasplante hepático o colangiocarcinoma).⁷⁵

En fases avanzadas el trasplante hepático sería el tratamiento indicado, siendo la incidencia de recurrencia postrasplante baja aunque en casos con EII concomitante la evolución es más desfavorable. El tratamiento inmunosupresor no ha demostrado su utilidad para el tratamiento, estando indicado únicamente en pacientes con HAI concomitante. Se ha podido constatar en diferentes estudios que los pacientes sometidos a colectomía total PREVIA al trasplante hepático presentan menos recidiva de la enfermedad postrasplante y presentan menos complicaciones, no así pacientes sometidos a la colectomía tras el trasplante.⁷⁴

En ocasiones, la CPRE puede ser de utilidad terapéutica, para la dilatación de estenosis segmentarias de la vía biliar. El uso de prótesis biliares solo está indicado en casos seleccionados.

La incidencia de colangiocarcinoma y hepatocarcinoma está aumentada en estos pacientes (13,3%, 160 veces más frecuente que en la población general) por lo que el despistaje mediante ecografía abdominal, y/o CRM debe realizarse con periodicidad anual. No existen marcadores serológicos determinantes para el diagnóstico precoz de colangiocarcinoma en estos pacientes.⁷⁶

Además, recientes estudios han demostrado que hasta el 60% de los pólipos vesiculares en pacientes con CEP tenían focos de adenocarcinoma, de estas series se puede inferir, que se debería realizar colecistectomía a todo paciente con CEP y pólipos en vesicular biliar, independientemente del tamaño de estos.

Asimismo, en los pacientes con EII, la incidencia de cáncer colorrectal está también aumentada por lo que se debe realizar una colonoscopia de cribado anualmente.

3.3. HEPATITIS AUTOINMUNE

No ha quedado claramente establecida la frecuencia real de hepatitis autoinmune (HAI) en estos pacientes, ya que en muchos de los estudios no se pudo discriminar claramente los pacientes que tenían una colangitis esclerosante primaria con poca repercusión colangiográfica.

Clásicamente se ha estimado que estos pacientes, tenían una frecuencia elevada de HAI, lo cual se apoyaba en el hecho de los pacientes con EII padecen con mayor frecuencia otras enfermedades autoinmunes. El cuadro clínico, analítico y serológico es similar en ambas patologías lo que puede llevar a confusión.

La posibilidad de confusión entre ambas enfermedades viene avalada por varios estudios que han aplicado a los pacientes con diagnóstico seguro de CEP, basado en CPRE, los criterios internacionales para el diagnóstico de HAI. En uno de ellos, se encontró que el 2% de estos enfermos reunían criterios de diagnóstico definitivo de HAI y otro 33% de diagnóstico probable. Cuando se aplicaron a los pacientes con CEP los criterios revisados de diagnóstico de HAI, se encontró que el 1,4% tendrían una HAI y que en otro 6% era probable que también existiera esta asociación. ^{45,85}

La posibilidad de que un paciente con EII y CEP presenta una HAI asociada, debe considerarse en casos de hipertransaminasemia marcada, aumento particularmente de IgG y presencia en la anatomía patológica de hepatitis periportal.

La HAI se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con colitis ulcerosa. Puede preceder al diagnóstico de la EII o presentarse una vez que esta establecida. Es frecuente que los pacientes con HAI y EII presenten asimismo otras enfermedades inmunológicas tiroideas, articulares... ⁸⁴

Tampoco es raro que en el momento del diagnóstico se detecten cambios relacionados con enfermedad hepática avanzada (ascitis, esplenomegalia...) y que las transaminasas y la bilirrubina estén muy elevadas.

El tratamiento se basa en el uso de corticoides e inmunosupresión con azatioprina, y aunque no disponemos de estudios con muestras grandes ni prospectivos que valoren la respuesta al tratamiento, parece que la evolución es buena en estos pacientes ya que responden óptimamente a esta medicación. ⁸⁵

3.4. ENFERMEDAD POR HIGADO

GRASO NO ALCOHÓLICO

El deposito graso en el hígado , sin que exista consumo enolico que lo justifique se denomina hígado graso no alcohólico. Constituye una de las causas mas frecuentes de enfermedad hepática, situándose como la tercera causa de cirrosis en los países desarrollados con una incidencia estimada del 20-30%. ⁸⁶

Los cambios histológicos entre la acumulación en los hepatocitos (5-10%) denominándose esteatosis hepática a una inflamación a veces asociada a fibrosis llamada esteatohepatitis la cual puede progresar a la cirrosis y favorece la aparición de carcinoma hepatocelular. ⁸⁷

Las etapas iniciales de la esteatosis, no se limita al hígado, otros órganos como el tejido adiposo y el intestino bajo la presión de factores desencadenantes como los genéticos y la dieta, contribuyen a la producción y liberación de endotoxinas circulantes , adipoquinas y otros agentes inflamatorios.

Estos factores contribuyen a la resistencia insulinica y acumulación de ácidos grasos que producen estrés oxidativo y finalmente daño hepático. Finalmente este conjunto de factores y de interacciones provocan mecanismos moleculares que activan a las células hepáticas desembocando en fibrosis y al daño multiorganico que caracteriza el síndrome metabólico. ⁸⁸

Por tanto, el hígado graso se asocia estrechamente al síndrome metabólico, y por tanto a los factores de riesgo cardiovascular. El 90% de los pacientes tendrán al menos un ítem del síndrome metabólico (obesidad abdominal, triglicéridos, tensión arterial y/o glucemia). ⁸⁹

En pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, poseen con mayor frecuencia que la población general esteatosis hepática, en presencia de menores factores de riesgo cardiovascular. ⁹⁰

Es cierto que determinadas circunstancias asociados a los pacientes con EII, como son la nutrición parenteral o el tratamiento corticoideo, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de HGNA. No obstante, parece que la enfermedad intestinal por si misma, en ausencia de otros factores podría ser un factor de riesgo para HGNA.

El diagnóstico inicial se basa en los marcadores serológicos (principalmente la aminotransferasa y la gamaglutamiltranspeptidasa junto con la ecografía hepática. La ecografía permite distinguir tres grados que estiman la cantidad de acumulo graso, no obstante no es capaz de discriminar la esteatosis de la esteatohepatitis siendo necesario la realización de una biopsia hepática para tal fin. La sensibilidad y especificidad de la ecografía disminuye en presencia de un acumulo graso mayor del 30% o ante un índice de masa corporal (IMC) mayor de 40.

No existe en la actualidad un tratamiento específico para esta patología, si no que se basa en el tratamiento de los factores asociados al síndrome metabólico, como son la diabetes tipo II, los triglicéridos o la hipertensión arterial.

3.5. HEPATITIS VIRALES

Tanto el virus de la hepatitis C (VHC) como el virus de la hepatitis B (VHB) pueden afectar al parénquima hepático de forma crónica con frecuencia. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay 350 millones de personas infectadas por VHB y alrededor de 200 millones de personas por VHC. Además, de los pacientes que padecen una infección crónica por VHB, casi 1 millón fallecerán por causas relacionadas con esta, como cirrosis descompensada o hepatocarcinoma. La distribución geográfica de la infección, principalmente de VHB es muy irregular debido principalmente a los programas de salud y vacunación de los países occidentales, concentrándose el 75% de los casos en países asiáticos.

Aunque algunos estudios clásicos, consideraron que la incidencia de infección por VHB y VHC era mayor en los pacientes con EII que en la población general, estudios epidemiológicos mas recientes, han considerado que la frecuencia es similar.^{91,92}

Seria lógico pensar, que los pacientes con EII, los cuales con elevada frecuencia han recibido numerosas transfusiones sanguíneas, pudieran tener mayor frecuencia de hepatitis virales, no siendo así.

Además, es conocido que el uso de fármacos biológicos, o antiTNF, pueden reactivar el VHB provocando incluso casos de hepatitis fulminante. Por ello, en todos los pacientes en los que se prevé que se vaya a iniciar tratamiento biológico es necesario realizar serologías previamente. Es más, todos los pacientes que reciban

fármacos inmunosupresores tendrán mayor riesgo de reactivación del VHB, con una importante morbi-mortalidad. Todos los pacientes deben ser vacunados para el VHB con anterioridad y en el caso de infección activa o latente, recibir tratamiento profiláctico previo.^{92,93}

No se han descrito casos en los que el tratamiento con fármacos antiTNF exacerbe o empeore el curso de la hepatitis por VHC. No obstante, parece que el tratamiento corticoideo aumenta la replicación viral, aunque en la literatura hay datos contradictorios al respecto. Por otro lado, el tratamiento antiviral para el VHC, principalmente el interferón pegilado y la ribavirina, podría exacerbar la sintomatología gastrointestinal, aunque nuevamente esta asociación no está muy clara en la literatura científica.^{91,94}

No se ha demostrado que la enfermedad inflamatoria intestinal por sí misma, empeore o modifique el curso de la hepatopatía viral. Tampoco existe ninguna evidencia de que estos pacientes tengan una peor respuesta al tratamiento antiviral o de que el curso de la EII se modifique por la enfermedad hepática.⁹⁵

Un reciente estudio ha evaluado la seguridad y la eficacia de la triple terapia para el VHC en pacientes con EII, no encontrando diferencias significativas respecto a la población sin enfermedad intestinal.⁹¹

Es cierto, no obstante, que los pacientes con hepatopatía crónica viral, tendrán en ocasiones descompensaciones clínicas coincidiendo con los periodos de actividad de la EII.⁹⁶

3.6. HEPATOTOXICIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO

Además de las patologías hepáticas asociadas a la EII como son la CEP o la HAI, existe una elevada frecuencia de daño hepático en estos pacientes en relación con la medicación.

Los agentes usados en el tratamiento de la EII , pueden causar daño hepático agudo e incluso crónico, bien por daño directo (aminosalicilatos, metotrexate, tiopurinas..) o bien por otros fármacos usados en las complicaciones de la EII (como puede ser la isoniacida para la profilaxis de la TB previo al tratamiento con antiTNF o la reactivación de hepatitis virales por el tratamiento biológico).⁹⁷

3.6.1 HEPATOTOXICIDAD POR TIOPURINICOS.

La AZATIOPRINA y su metabolito, la 6MERCAPTOPURINA son agentes inmunosupresores, comúnmente utilizados como tratamiento de mantenimiento en la EII. Son fármacos que han demostrado sobradamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de la Enfermedad de Crohn y la Colitis Ulcerosa en distintos escenarios.

No obstante, se han descrito diversos efectos secundarios asociados a estos tratamientos, entre los que destaca la hepatotoxicidad, que obligan incluso en ocasiones a la suspensión de los mismos.

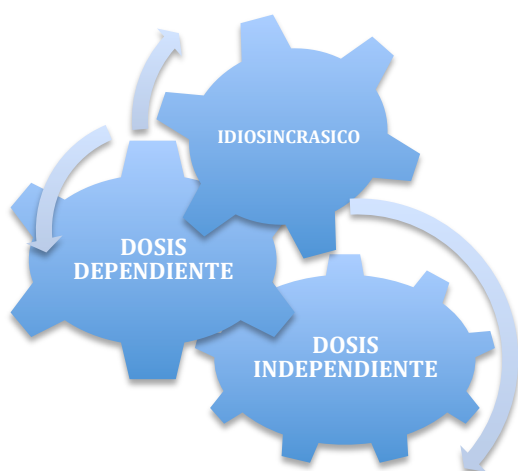
La hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos tienen una incidencia variable según las series, aunque la incidencia inicial se creyó mas baja, la incidencias actual es de hasta el 15%.⁹⁸

El metabolito activo de la azatioprina y la mercaptopurina son los nucleótidos de 6-tioguanina. En el hígado, la AZA es modificada a 6MP la cual es metabolizado por la enzima xantina oxidasa y la tiopurina metiltransferasa (TPMT) en ácido 6-tiourico y en 6-metilmercaptapurina, la cual formara los nucleótidos de 6-tioguanina gracias a la acción de la hipoxantina fosforibosiltransferasa. La disminución de la actividad de la TPMT facilita el incremento de los nucleotidos de tioguanina lo cual se relaciona con de los efectos adversos adversos.

Los efectos adversos secundarios al tratamiento tiopurínico pueden dividirse en tres grupos:

1. **DOSIS INDEPENDIENTE:** Los más comunes son las REACCIONES ALERGICAS (fiebre, exantema, mialgias y atralgias) y PANCREATITIS AGUDA. Cuando se producen este tipo de reacciones el tratamiento debe ser suspendido, no reintroduciéndolo nuevamente.

2. **DOSIS DEPENDIENTE:** Los más frecuentes son la intolerancia gastrointestinal (la cual suele controlarse con disminución o fraccionamiento de la dosis, o bien con cambio a mercaptopurina) y la mielotoxicidad (efecto adverso grave que puede afectar al 2-5% de los pacientes, y que suele controlarse disminuyendo la dosis del fármaco).
3. **IDIOSINCRASICO:** Aparecen las primeras semanas tras el inicio del tratamiento, de mecanismo no aclarado.



Los fármacos tiopurínicos, producen hepatotoxicidad por mecanismo no aclarado, pero frecuentemente se ha establecido que pudiera ser dosis dependiente (y por tanto pudiera manejarse con la reducción de la dosis) y en ocasiones idiosincrásico. Es posible que el mecanismo patológico fundamental, sea el acumulo intracelular de 6-tioguanina así como el detrimento de la actividad de la TPMT.

Como se ha mencionado previamente, los pacientes con baja actividad de la TPMT tienen, con frecuencia, valores altos de 6-TGN; en sentido contrario, una actividad elevada de la TPMT va seguida de una producción excesiva de 6-MMP/6-MMPR, lo que podría comportar un riesgo aumentado de hepatotoxicidad. De este modo, diversos estudios han confirmado que la acumulación de 6-MMP/6-MMPR (en concentraciones mayores de 5.700 pmol/8 10^8 hematíes) incrementa el riesgo de sufrir efectos adversos hepáticos. ^{98,99}

Se cree que el daño hepático es normalmente reversible tras la suspensión del tratamiento con la simple reducción de la dosis, estimado mediante determinaciones analíticas, aunque no hay ningún estudio en la actualidad que confirme este hecho. ¹⁰⁰

No obstante, en los últimos tiempos han aumentado el número de casos con reacciones tardías (incluso al tiempo de suspender el tratamiento) en forma de hiperplasia nodular idiopática (con o sin Hipertensión Portal) o de HTP idiopática. ^{101,102}

A pesar de que la hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos, esta sobradamente demostrada, existen pocos estudios acerca del tipo de daño hepático producido y por tanto, existen unas recomendaciones poco claras sobre el manejo. Asimismo, existen pocos datos sobre los factores de riesgo, la incidencia y el manejo de la hipertensión portal (idiopática o secundaria a hiperplasia nodular focal) asociada al tratamiento tiopurínico.

3.6.2. HEPATOTOXICIDAD POR

METOTREXATE:

El metotrexate es un fármaco útil como tratamiento de mantenimiento para la EII, la principal limitación para su uso son los efectos adversos, principalmente potencial daño a nivel hepático y medular.¹⁰⁴

Respecto al daño hepático, en un reciente metanálisis que valoraba estudios en los que se estimó la incidencia de hepatotoxicidad por metotrexate en pacientes con EII, se ha descrito una frecuencia relativamente baja de 0,8 por cada 100 pacientes.^{104,105}

No obstante, la toxicidad hepática por metotrexate se ha observado durante el tratamiento de pacientes afectados por diferentes artropatías (como la psoriasica o la reumatoide) y/o hemopatías, como una experiencia mas amplia que en pacientes con EII.¹⁰⁵

El mecanismo de toxicidad del metotrexate, parece radicar en el aumento de producción de poliglutamatos que se acumulan en el parénquima hepático provocando una disminución de los niveles de ácido fólico en el tejido. Esta hipótesis se apoya en que las biopsias hepáticas realizadas a estos pacientes presentan mayor concentración de poliglutamatos y mayor fibrosis hepática.

El daño hepático, es a menudo dosis dependiente y las pruebas de función hepática (y los hallazgos anatomopatológicos) suelen regresar con la reducción de la dosis. ¹⁰⁶

Existe una buena correlación entre las pruebas de función hepática (principalmente la ALT y AST) y el daño celular, por tanto es imprescindible la realización periódica de determinaciones serológicas con el fin de prevenir y tratar precozmente el posible daño hepático.

Son factores de riesgo para padecer hepatotoxicidad por metotrexato la edad avanzada y el consumo concomitante de alcohol.

Aunque como hemos comentado la incidencia de hepatotoxicidad es baja, se debería evitar en pacientes con hepatopatía crónica previa por otras causas (como sería la viral por ejemplo).

3.6.3. HEPATOTOXICIDAD POR CORTICOIDES

Los corticoides en su forma tópica, oral o intravenosa son uno de los fármacos más utilizados en la inducción de la remisión en pacientes con brote de enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa.

A dosis bajas los efectos adversos son poco frecuentes pero estos aumentan a dosis altas, como los utilizados en la EII.

Su uso se restringe a los periodos de actividad ya que el tratamiento prolongado con esta familia de fármacos produce numerosos efectos adversos. Los efectos secundarios mas severos, derivan del aumento del cortisol en sangre y de la supresión de la producción de cortisol endógeno secundaria, siendo los síntomas mas frecuentes la hipertensión arterial, la hiperglucemia, obesidad...

La hepatotoxicidad por corticoides es un efecto adverso poco frecuente, y que en la mayoría de las ocasiones únicamente provoca esteatosis hepática. Se ha descrito que dicha esteatosis suele regresar tras la suspensión del tratamiento, no obstante hay casos descritos de daño hepático incluso tras la suspensión del tratamiento. La causa de esta lesión, es que los corticoides alteran la lipogenesis hepática y aumenta la lipolisis del tejido adiposo, provocando el aumento del deposito lipídico en el parénquima hepático. ¹⁰⁷

Además, hay que tener en cuenta que los corticoides se metabolizan en el hígado, por lo que los fármacos que activan las enzimas microsomales (como la fenitoina o la rifampicina) pueden acelerar su degradación. Asimismo, la enfermedad hepática disminuye la degradación de corticoides.

La transcendencia clínica es prácticamente imperceptible, pero puede explicar la presencia de hepatomegalia (no atribuible a otras causas) en pacientes bajo tratamiento crónico con glucocorticoides.

En animales de experimentación se ha observado que la administración de corticoides de forma prolongada puede provocar la degeneración hidrópica de los hepatocitos, esteatosis, necrosis focal y depósito hialino.¹⁰⁸

3.6.4. HEPATOTOXICIDAD POR AMINOSALICILATOS.

Los aminosalicilatos son uno de los fármacos más utilizados para la inducción de la remisión y el mantenimiento en pacientes con EII. Su eficacia ha sido ampliamente demostrada, y ello unido a la escasa frecuencia de efectos adversos lo hacen un fármaco muy utilizado en la práctica clínica habitual.

No obstante, se han descrito alteraciones hepáticas, con frecuencia graves e incluso mortales asociadas al tratamiento, principalmente con sulfasalacina. Estos efectos se han descrito como formas colestásicas, formación de granulomas e incluso hepatitis agudas fulminantes.^{109,110}

Suelen aparecer entre las 2 y 8 semanas de iniciar el tratamiento y suelen acompañarse de otras manifestaciones alérgicas como urticaria, fiebre y adenopatías. Analíticamente se detecta además de la alteración de las pruebas de función hepática, eosinofilia, linfocitosis y en ocasiones alteración de la función renal.¹¹¹

Diversos estudios han filiado este daño hepático como una expresión de una reacción inmune idiosincrásica y es por ello que suele acompañarse de otras alteraciones extrahepáticas de tipo alérgico. Este hecho se apoya además en la presencia de inmunocomplejos circulantes así como por el descenso del complemento y la presencia en sangre de linfocitos T activados.

109,110,111

Estos efectos son similares a los descritos con la utilización de sulfonamidas antimicrobianas. 112

La resolución del cuadro ocurre normalmente tras la suspensión del tratamiento, y su aparición conlleva la no utilización de esta familia de fármacos en el futuro.

3.6.5. HEPATOTOXICIDAD POR AGENTES BIOLÓGICOS.

El desarrollo de las terapias biológicas ha revolucionado el manejo de una gran variedad de enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide (AR), la espondilitis anquilosante (EA), la psoriasis, la artritis psoriásica y la enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (tanto la enfermedad de Crohn (EC) como la colitis ulcerosa (CU).

A pesar de las reticencias iniciales respecto de su perfil de seguridad, centradas sobre todo en las potenciales complicaciones infecciosas y neoplásicas, la experiencia clínica ha demostrado que, realizando una adecuada selección de los pacientes y un seguimiento estricto de los mismos, estos fármacos tienen un perfil de seguridad comparable al de otros fármacos inmunosupresores o los corticoides.

Los fármacos biológicos son anticuerpos monoclonales que en la mayor parte de los casos actúan como antiTNF , bloqueando la acción de este y por tanto controlando la inflamación. En la EII los fármacos más utilizados son el Infliximab y el Adalimumab, aunque en patologías reumatológicas la experiencia con este tipo de fármacos es mucho mas amplia.

Los efectos adversos mas frecuentes son de hipersensibilidad durante la infusión del fármaco (principalmente con infliximab). Este tipo de fármacos, por su capacidad inmunosupresora aumenta asimismo el riesgo de infecciones y aumenta la incidencia de patología tumoral, principalmente linfoma. ^{113,114}

En relación con el aumento de infecciones, existen diversas comunicaciones científicas donde se objetiva que los fármacos antiTNF pueden reactivar infecciones latentes, con numerosos casos publicados en caso de tuberculosis y VHB. ^{114,115}

El uso de fármacos biológicos en pacientes con hepatitis B latente puede producir la reactivación del virus, produciendo hepatitis aguda incluso fulminante. Por tanto, es de vital importancia el cribado de VHB antes del inicio del tratamiento biológico.

Entre el aumento de la frecuencia de linfomas, cabe destacar una entidad poco frecuente pero muy grave denominada Linfoma T Hepatoesplénico. Se han descrito casos asociados al tratamiento biológico, especialmente cuando es concomitante con otros inmunosupresores tiopurínicos.¹¹⁶

Afecta principalmente a varones jóvenes, que presentan hepatoesplenomegalia no explicable por otras causas, con síntomas B del linfoma (fiebre, sudoración nocturna y pérdida de peso) pero sin linfadenopatía. El curso es a menudo agresivo, con tendencia a la recidiva.

No se ha notificado ningún caso de hepatotoxicidad directa por el tratamiento biológico.

3.7. COLELITIASIS.

La litiasis biliar esta aumentada en pacientes principalmente con enfermedad de Crohn y afectación ileal (o sometidos a resección ileal) parece que por la interrupción de la absorción de sales biliares a este nivel y la interrupción así de la circulación enterohepatica. Esta frecuencia se ha estimado entre el 15-35% en distintas series , siendo mas frecuente en mujeres y en pacientes de edad avanzada.

En la colitis ulcerosa, la frecuencia es mucho menor aunque es superior a la población general, con una incidencia entre el 5-7% en las distintas series.

Se han identificado como factores de riesgo para la presencia de colelitiasis características propia de la enfermedad como son la afectación ileo-colica,, la resección de mas de 30cm de íleon o la enfermedad de larga evolución . Todos estos factores relacionados con la absorción intestinal de sales biliares.

Es decir, el hígado produce sales biliares que son vertidas al intestino en el duodeno, y tras participar en la absorción de grasas son reabsorbidas en su mayoría en el íleon (95%) con un excreción mínima en las heces. Cuando no se produce dicha reabsorción por el íleon, el hígado responde produciendo mayor cantidad de sales biliares, lo que provoca la precipitación de estas formando litiasis.

En los pacientes con EC ileal o sometidos a resección de íleon, la bilis se encuentra saturada de colesterol , contiene cristales de colesterol y el tiempo de cristalización esta acortado. Por tanto, los cálculos que se presentan con mayor frecuencia serán de colesterol.

Pero además, existen factores que no son propios de la enfermedad aunque están íntimamente relacionados como son la hospitalización prolongada o el uso de nutrición parenteral, que también se han identificado como factores de riesgo. Probablemente estos factores, son los que hacen que en la colitis ulcerosa (en la que no se afecta la absorción de sales biliares), este aumentada la incidencia de litiasis biliares.

Además en los pacientes con EII y colangitis esclerosante primaria, la tortuosidad que adquiere el árbol biliar favorece la creación de cálculos en la vía biliar. En dicho caso los cálculos son habitualmente pigmentarios y están estrechamente relacionados con la infección de la vía biliar.

3.8. HIPERTENSION PORTAL IDIOPATICA.

La hipertensión portal idiopática es una entidad rara , de etiología incierta que engloba un grupo de entidades con características clínicas similares.

Para establecer el diagnostico es necesaria la presencia de signos inequívocos de hipertensión portal (preferiblemente por su medición directa mediante cateterismo portal) y la exclusión de cirrosis hepática y otras causas específicas de enfermedad hepática. El diagnostico definitivo se obtiene con la anatomía patológica representativa mediante la presencia de esclerosis hepatoportal y/o venopatía obliterativa (obliteración de pequeñas vénulas portales en tractos fibrosos). ¹¹⁷

Una de las variantes de la hipertensión portal idiopática es la hiperplasia nodular regenerativa que se ha descrito en pacientes bajo tratamiento con fármacos tiopurínicos para la EII. Es un tipo de lesión dosis-dependiente caracterizada por el daño de las células endoteliales de los sinusoides y las vénulas hepáticas , que deriva en la oclusión no trombótica de los vasos y la posterior aparición de fibrosis e hipertensión portal. ^{117,118,119}

No se disponen de series amplias, solo se han descrito casos aislados en los que parece que el tratamiento tiopurínico es la causa fundamental. ¹²⁰

Suele aparecer entre los 3 meses y los 3 años del inicio del tratamiento tiopurinico y aunque su mecanismo patogénico es desconocido parece deberse a la depleción de glutatión por el uso de azatioprina y mercaptopurina.. ¹²¹

La hiperplasia regenerativa puede producir hipertensión portal no cirrótica con aparición de varices esofágicas, esplenomegalia y ascitis. Estas alteraciones pueden aparecer incluso sin alteración del perfil hepático en la analítica.

Por tanto, en todos los pacientes con hipertensión portal, sin otra causa de enfermedad hepática, que estén bajo tratamiento tiopurinico (o hayan estado anteriormente) hay que sospechar esta patología. Estará por tanto indicado la realización de un cateterismo de venas suprahepáticas para la medición de la presión portal y la realización de una biopsia hepática buscando los signos característicos. ¹²²

3.9. TROMBOSIS PORTAL:

Los fenómenos tromboembólicos son frecuentes en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tanto es así que actualmente son considerados como una manifestación extraintestinal.

Un reciente estudio caso control realizado por Grainge y cols(6) y que incluye a más de 13.000 pacientes con EII comparó la incidencia de ETE en pacientes con EII respecto a pacientes no diagnosticados de EII. Este estudio encontró que el riesgo de ETE es 3,4 veces mayor en pacientes EII. Asimismo, realizaron un análisis secundario en el que se tuvo en cuenta el riesgo de ETE durante la hospitalización y durante los periodos ambulatorios. Se obtuvo un riesgo absoluto de 4,3 (3,3-5,7) en pacientes hospitalizados y de 2,1(1,4-3,2) en pacientes ambulantes. La incidencia fue mayor entre los pacientes con actividad de la EII.

Uno de los estudios más relevantes realizado en la Clínica Mayo con una cohorte de 7199 pacientes con EII ,estimó una incidencia del 0,93% de ETE, sin encontrar diferencias entre CU y EC.

En distintos estudios y al igual que ocurre en otras patologías protromboticas, las localizaciones de las manifestaciones trombóticas en pacientes con EII más habituales son la trombosis venosa profunda (TVP) y el tromboembolismo pulmonar (TEP) que suponen hasta el 80% de las ETE . No obstante, también pueden darse fenómenos trombóticos en otras localizaciones menos frecuentes como la vena porta o el sistema cerebrovascular entre otros.

II- JUSTIFICACION Y ANTECEDENTES

Existe una alta prevalencia de hepatopatía en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), casi un tercio de los pacientes (30%) sufrirán una patología hepática bien asociada al tratamiento para la EII o por causas relacionadas con la propia enfermedad (como la colangitis esclerosante primaria).

La presencia de hepatopatía crónica, principalmente si esta se asocia a Hipertensión Portal (HTP), condiciona la evolución y el manejo terapéutico en estos pacientes. Hay que tener presente que la presencia de HTP puede aumentar la morbimortalidad perioperatoria y que los pacientes con EII precisaran de tratamiento quirúrgico con una elevada frecuencia. Además debemos considerar las alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que acontecen en pacientes hepatopatas a la hora de ajustar la medicación inmunosupresora que a menudo precisan los pacientes con EII.

En la población general, las causas más frecuentes de cirrosis en nuestro medio son el consumo de alcohol y los virus hepatotropos (principalmente VHC y VHB).

Aunque cabría pensar que dado que los pacientes con EII cuentan con numerosos ingresos hospitalarios y transfusiones sanguíneas y que esto podría aumentar la incidencia de hepatitis virales, diversos estudios demuestran que su incidencia no es superior a la de la población general, y que es incluso mas baja.

Por otro lado, como sucede en otros grupos de pacientes con enfermedades crónicas, el consumo de alcohol es menor que en otros grupos.

Además, en pacientes con EII, hay que tener presente la colangitis esclerosante primaria (CEP) e incluirla siempre en nuestro diagnóstico diferencial de hepatopatía. Entre un 60-80% de los pacientes con CEP, asocian una Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII), principalmente Colitis Ulcerosa (CU) (80%), aunque también puede verse en Enfermedad de Crohn (EC) (10%) y el colitis indeterminada (CI) (10%). En los pacientes en los que coexisten ambas patologías el curso evolutivo es desfavorable y la frecuencia de neoplasias mayor.

No obstante, aunque las etiologías del daño hepático en pacientes con EII son diversas, en la mayoría de los casos responde a efectos idiosincrásicos de la medicación utilizada para el tratamiento de la EII.

Los dos grupos de fármacos inmunosupresores que se asocian con una mayor frecuencia con la producción del daño hepático son el metotrexate y los fármacos tiopurínicos (Azatioprina y 6-Mercaptopurina). En cuanto al metotrexate, aunque al inicio de su uso, se publicaron varios casos de hepatopatía crónica en relación al tratamiento crónico principalmente en pacientes con psoriasis, existen varios estudios que indican que el riesgo es bajo. Este riesgo es además independiente de la dosis acumulada y se asocia con la coexistencia de

factores de riesgo clásicos de hepatopatía tales como el consumo de alcohol o la obesidad.

Los inmunomoduladores tiopurínicos (Azatioprina y 6-Mercaptopurina) son fármacos que han demostrado ser efectivos en la inducción y el mantenimiento de la remisión, en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII).

No obstante, se han descrito diversos efectos secundarios asociados a estos tratamientos, entre los que destaca la hepatotoxicidad, que obligan incluso en ocasiones a la suspensión de los mismos.

La hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos tiene una incidencia variable según las series, con incidencias de hasta el 15%. Los efectos adversos son de tipo alérgico (por hipersensibilidad), de tipo idiosincrásico (suele manifestarse como una hepatitis aguda - citolítica o colestásica- durante el tratamiento) o dosis-dependiente (que englobaría la hiperplasia nodular regenerativa, la enfermedad veno-oclusiva y la peliosis hepática). Si bien la forma de daño hepático más frecuente es la idiosincrásica.

No obstante, en los últimos tiempos han aumentado el número de casos con reacciones tardías (incluso al tiempo de suspender el tratamiento) en forma de hiperplasia nodular idiopática (con o sin Hipertensión Portal) o de HTP idiopática.

A pesar de que la hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos, esta sobradamente demostrada, existen pocos estudios acerca del tipo de daño hepático producido y por tanto, existen unas recomendaciones poco claras sobre el manejo. Asimismo, existen pocos datos sobre los factores de riesgo, la incidencia y el manejo de la hipertensión portal (idiopática o secundaria a hiperplasia nodular focal) asociada al tratamiento tiopurínico.

Por ultimo, la Enfermedad por Hígado graso no alcohólica (EHGNA) esta aumentando su incidencia en nuestro medio en probable relación con los hábitos alimentarios y el aumento de factores de riesgo cardiovascular. Existen numerosos estudios que indican que en pacientes con EII existe una mayor incidencia de EHGNA y que esta se da en muchas ocasiones en ausencia de factores de riesgo, lo que podría indicar que la propia EII es un factor de riesgo independiente para desarrollar esteatosis hepática.

III- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. HIPOTESIS

Dada la elevada prevalencia de enfermedades hepáticas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, sería preciso que dispusiéramos de series amplias de pacientes donde poder estudiar la prevalencia real y el curso clínico de estos pacientes.

Basándonos en los datos obtenidos de la práctica clínica real, podríamos sentar bases más firmes para el manejo diagnóstico terapéutico preciso en estos pacientes tanto para patologías más prevalentes en pacientes con EII (como la Colangitis Esclerosante Primaria) como los efectos adversos hepáticos derivados de la propia medicación para la EII (como la toxicidad por tiopurínicos).

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVOS PRINCIPALES:

- ✓ Establecer la incidencia y prevalencia de daño hepático de forma general en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- ✓ Establecer la incidencia de daño hepático por causas frecuentes en la población general, tales como enólica, viral (VHC, VHB) o autoinmune.
- ✓ Establecer la incidencia y el curso evolución de los pacientes con EII y CEP en nuestro medio.
- ✓ Establecer la incidencia y el tipo de daño hepático asociado a tratamiento con Azatioprina y 6-Mercaptopurina.
- ✓ Establecer la incidencia de Enfermedad por Hígado Graso No Alcohólico y la gravedad de este en pacientes con EII.
- ✓ Esclarecer si la EII por si misma, puede ser una causa de hepatopatía.

2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- ✓ Establecer los posibles factores de riesgo asociados a la presencia de hepatotoxicidad durante el tratamiento tiopurinico y tras la suspensión del mismo.
- ✓ Establecer si el manejo diagnóstico y terapéutico que venimos realizando en pacientes con hepatotoxicidad por tiopurínicos es el adecuado, valorando su evolución clínica-analítica posterior.
- ✓ Establecer si la propia EII puede ser un factor de riesgo independiente para desarrollar EHGNA.
- ✓ Establecer la incidencia de procesos oncológicos en pacientes con CEP y EII.
- ✓ Establecer si existe algún factor predictor precoz del desarrollo de hipertensión portal idiopática tras el tratamiento con tiopurínicos.
- ✓ Establecer si existen diferencias en la incidencia de hepatopatía entre pacientes con Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

IV- MATERIAL Y MÉTODOS

1. DISEÑO Y AMBITO DEL ESTUDIO

Se ha llevado a cabo un estudio transversal para establecer la frecuencia de enfermedades hepáticas en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes que se encuentran actualmente en seguimiento en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal en nuestro centro, seleccionando para el estudio, a todos aquellos pacientes que presentaran una alteración del perfil hepático o bien que tuviera un antecedente reciente de hepatotoxicidad por fármacos utilizados en el tratamiento de su Enfermedad Inflamatoria Intestinal (por ejemplo, hepatotoxicidad por tiopurínicos).

Se ha realizado un estudio completo de hepatopatía a todos ellos (que incluya analítica completa con serologías así como una ecografía abdominal con una elastografía de transición).

En los pacientes en los que estuviera indicado se ha realizado el estudio de hipertensión portal . Este estudio incluía la realización de Gastroscoopia para despistaje de varices esófago gástricas , AntioTC o AngioRM para comprobar permeabilidad del eje esplenoportal y Cateterismo de Venas suprahepáticas.

En los pacientes en los que estuviera indicado para alcanzar el diagnóstico etiológico definitivo, se ha realizado asimismo biopsia hepática (percutánea o transyugular).

Asimismo se ha llevado a cabo un análisis retrospectivo de las características de la EII de los pacientes y su evolución, así como de los tratamientos recibidos.

1.1. VARIABLES ANALIZADAS:

Características basales de los pacientes:

- Sexo
 - Edad del paciente
 - Consumo de tóxicos (alcohol y tabaco)
 - Consumo de fármacos potencialmente hepatotóxicos por patologías independientes a la EII.
-

Características relacionadas con su EII.

- Fecha de diagnóstico de EII, tiempo de evolución.
 - Extensión de la afectación intestinal y gravedad de esto, utilizando para ello la Clasificación de Montreal.
 - Cirugías previas motivadas por la EII
 - Tratamiento para la EII, y fecha de inicio.
-

Estudio completo de hepatopatía:

- **Analítica completa: Perfil hepático (Bilirrubina, GOT, GPT y GGT), Plaquetas, Coagulación (actividad de protrombina) y Albumina.**
- **Serología para virus hepatopatotropos (VHA, VHB y VHC). Todos los pacientes con hepatopatía por alguno de estos virus se realizara asimismo serología para VIH.**
- **Estudio de autoinmunidad que incluyan anticuerpos (ANA, anticuerpos antimusculo liso, anticuerpos antiLKM y anticuerpos antimitocondriales) e inmunoglobulinas (Igs A, G y M).**
- **Estudio de causas metabólicas de hepatopatía (perfil férrico, cobre-ceruloplasmina).**
- **Determinación de α 1antitripsina.**
- **Ecografía abdominal completa, con estudio Doppler vascular.**
- **Elastografía de transición (Fibroscan).**
- **Biopsia hepática si procede para completar estudio (percutánea guiada por ecografía si fuera técnicamente posible y la coagulación del paciente lo permite, o bien transyugular).**

Estudio en pacientes con sospecha de Hipertensión Portal:

- Estudio Radiológico para valorar permeabilidad del eje esplenoportal (angioTC o resonancia magnética con contraste)
 - Gastroscopia para despistaje de varices esófago-gástricas.
 - Cateterismo de Venas Suprahepáticas para establecer el gradiente de presión venosa.
 - Biopsia hepática si procede para completar estudio. (percutánea guiada por ecografía si fuera técnicamente posible y la coagulación del paciente lo permite, o bien transyugular).
-

Recogida de datos en grupos determinados:

- Factores de riesgo cardiovascular (pacientes con diagnóstico de EHGNA).
 - Patologías autoinmunes extrahepáticas (vasculares, tiroideas...) en pacientes con Colangitis esclerosante primaria.
 - Neoplasias asociadas (colangiocarcinoma, colorrectal....) en pacientes con Colangitis esclerosante primaria.
 - En pacientes con hepatitis virales, tratamiento recibido y respuesta a este si existiera.
-

1.2. MEDICION DE VARIABLES

La recogida de datos en cuanto a las características basales de los pacientes, se ha realizado de forma individual mediante la revisión sistemática de la historia clínica.

Las determinaciones analíticas, han sido realizadas en el laboratorio de rutina del Hospital Puerta de Hierro, por tanto los valores de referencia son los utilizados por este.

La ecografía abdominal, como se ha expuesto anteriormente se ha llevado a cabo de forma sistémica a cada paciente, realizando en el mismo acto una elastografía de transición. Todas las exploraciones han sido realizadas por un único investigador utilizando el ecógrafo HITACHI EBU 7000.

En cuanto a la realización de Endoscopia, se han llevado a cabo por personal experimentado del servicio de Gastroenterología, utilizando en todos los casos un endoscopio Olympus GIF H180 y procediendo al manejo diagnóstico-terapéutico indicado en cada caso según las guías de práctica clínica.

El cateterismo de venas suprahepáticas ha sido realizado por un único investigador, con amplia experiencia en su realización, siguiendo los protocolos habituales.

2. PACIENTES

2.1. CRITERIOS DE SELECCIÓN

Sólo se han seleccionado pacientes que se encuentran bajo seguimiento en la Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal del Servicio de Gastroenterología y Hepatología del Hospital Puerta de Hierro.

Se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes que se encuentran actualmente bajo seguimiento en dicha unidad por EII, incluyendo todos aquellos pacientes que tengan cualquier tipo de alteración clínica, analítica o radiológica que sugiera enfermedad hepática.

El diagnóstico de EII debe estar claramente establecido previamente bajo criterios clínicos, analíticos, endoscópicos y/o radiológicos y anatomopatológicos.

2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Menores de 18 años
- Pacientes que no sean capaces de comprender la naturaleza del estudio y por tanto, firmar el consentimiento informado.
- Pacientes que actualmente no estén bajo seguimiento en nuestra Unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal.
- Pacientes sin diagnostico definitivo previo de EII (clínico, analítico, radiológico, endoscópico y anatomopatológico).
- Todos los pacientes que no deseen realizarse el estudio completo de hepatopatía o que por cualquier motivo deseen realizarlo en otro hospital quedaran asimismo excluidos por dificultad para el seguimiento.

2.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Elevación marcada de transaminasas, entendiendo como tal elevación de al menos el doble del perfil superior de la normalidad.
- Elevación moderada de transaminasas (menos del doble del nivel superior) aunque mantenida (de al menos 1 mes, o que fuera necesario intervenir en algún sentido para su corrección (por ejemplo, suspensión del tratamiento tiopurinico).
- Signos o síntomas sugestivos de hepatopatía crónica o de Hipertensión Portal.
- Datos radiológicos sugestivos de hepatopatía así como de hipertensión portal.

2.4. PERDIDAS EN EL SEGUIMIENTO

No se han incluido en el análisis final a los pacientes en los que no quede demostrada una alteración del perfil hepático de forma consistente. Es decir, todos los pacientes con una elevación leve y autolimitada de transaminasas, que presenten un perfil hepático normal en el momento del análisis, no han sido finalmente incluidos en el estudio.

Asimismo, se han excluido del análisis final todos los pacientes que por cualquier motivo no puedan o no quieran realizarse los exámenes necesarios para el estudio.

3. ESQUEMA GENERAL DEL ESTUDIO

Se han recogido de forma transversal los datos analíticos, clínicos o radiológicos, que hagan sospechar cualquier tipo de daño hepático en pacientes con diagnóstico previo de EII.

Se han recogido asimismo de estos pacientes, todos los datos epidemiológicos y clínicos de su enfermedad inflamatoria intestinal. Es decir, la edad, el sexo, el tipo de enfermedad inflamatoria y año de diagnóstico, el patrón (según la clasificación de Montreal) , las cirugías relacionadas con la enfermedad y el tratamiento recibido para la EII.

En una primera aproximación, se han seleccionado pacientes con alteración en las pruebas de función hepática. Para poder detectar los casos de hipertensión portal que no tengan alteración de las pruebas de función hepática, se estudiarán todos los casos de trombopenia , leucopenia y coagulopatía cuya causa pueda ser la insuficiencia hepática y/o la HTP.

Asimismo, se han incluido los pacientes con historia reciente (en los 2 años anteriores al análisis) de hepatotoxicidad por fármacos para el tratamiento de la EII (en su mayor parte, hepatotoxicidad secundaria al tratamiento tiopurinico) aunque en el momento del análisis hubieran normalizado el perfil hepático, para no infraestimar la frecuencia de daño hepático.

Una vez seleccionados los pacientes a estudio se ha llevado a cabo un estudio exhaustivo de hepatopatía a todos ellos. Este estudio incluye la realización de serologías para virus hepatotropos, anticuerpos, enfermedades metabólicas... así como una Ecografía Abdominal. Se ha realizado al mismo tiempo una elastografía de transición a todos los pacientes incluidos con el fin de completar el estudio.

Si se detectasen datos de hepatopatía crónica y/o datos indirectos de HTP en la ecografía abdominal, se realizó una Gastroscofia para cribado de varices esofágicas/gástricas y/o gastropatía de la HTP. En todos los pacientes en los que se objetivaron datos indirectos de hipertensión portal (tales como varices esofágicas), datos radiológicos (esplenomegalia, velocidad portal por ecografía...) se ha realizado un cateterismo de V. Suprahepaticas para la medición directa de la presión portal.

Una vez realizado el estudio completo, y con fines epidemiológicos, se han clasificado a los pacientes según la causa de hepatopatía predominante. Es decir, si la hepatotoxicidad fue secundaria a tratamiento tiopurinico o si se trata de una esteatosis hepática no alcohólica por ejemplo.

4. ASPECTOS ÉTICOS

4.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Todos los sujetos a estudio han recibido un consentimiento informado describiendo el estudio y con la información suficiente para tomar una decisión razonada acerca de su participación.

El consentimiento informado ha sido obtenido antes de incluir al paciente en ningún grupo. Este consentimiento ha sido firmado a su vez por la persona designada para informar al paciente y por el investigador principal. Los pacientes han podido abandonar el estudio en cualquier momento, sin que esto suponga ningún detrimento en los procedimientos que se les iban a realizar.

Asimismo se ha entregado un consentimiento informado previa a la realización de cualquier procedimiento diagnóstico y/o terapéutico específico para cada caso.

Todo paciente, ha podido abandonar el estudio en cualquier momento de forma libre , retirando sus datos del análisis final y sin que esto haya repercutido en el manejo de su enfermedad, continuándose de la misma forma el estudio de hepatopatía si fuera preciso.

No existe compensación económica ni de ninguna otra índole para los pacientes incluidos ni para los investigadores.

4.2. CONFIDENCIALIDAD

Los datos personales de los pacientes incluidos en el estudio han sido archivados y custodiados por los investigadores y sólo se han utilizado para fines relacionados con el estudio. A los pacientes se les ha asignado un numero y no se ha dispuesto de ningún dato identificadorio en el análisis posterior ni para la publicación de resultados.

Ninguna otra persona o entidad ha tenido acceso a estos datos y serán destruidos cuando el estudio finalice.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se representan como media \pm desviación estándar, mientras que los datos categóricos se representaran como frecuencias (%).

Las comparaciones entre grupos si los hubiese en variables continuas se realizaran mediante t-Student o ANOVA si es apropiado. Los datos categóricos se compararan mediante χ^2 . La significación estadística queda establecida en un nivel de $p < 0,05$. Se estimara previamente a la aleatorización, el numero de pacientes a incluir para alcanzar significación estadística.

Los análisis estadísticos se realizaran con SPSS 20.0 (SPSS inc., Chicago IL, USA) para Mac.

V- RESULTADOS

1. ANALISIS GENERAL

Se analizaron todos los pacientes que se encuentran actualmente en seguimiento en nuestra unidad de Enfermedad Inflamatoria Intestinal obteniendo un total de 1419 Pacientes diagnosticados mediante criterios clínicos, analíticos, endoscópicos e histológicos de Colitis Ulcerosa, Enfermedad de Crohn o Colitis indeterminada.

Se evaluaron retrospectivamente las historias clínicas de este grupo de pacientes, seleccionando para el estudio final un total de 183 pacientes. Se tuvo en cuenta asimismo, a todos los pacientes codificados en nuestro centro según criterios del CIE-10 con los diagnósticos de “hepatopatía” “enfermedad hepática” “cirrosis” “hipertransaminasemia” “trombopenia”, dentro del grupo de pacientes con EII, para no perder sujetos para el estudio.

Tras la revisión de la historia clínica, 153 pacientes pudieron finalmente ser incluidos en el estudio.

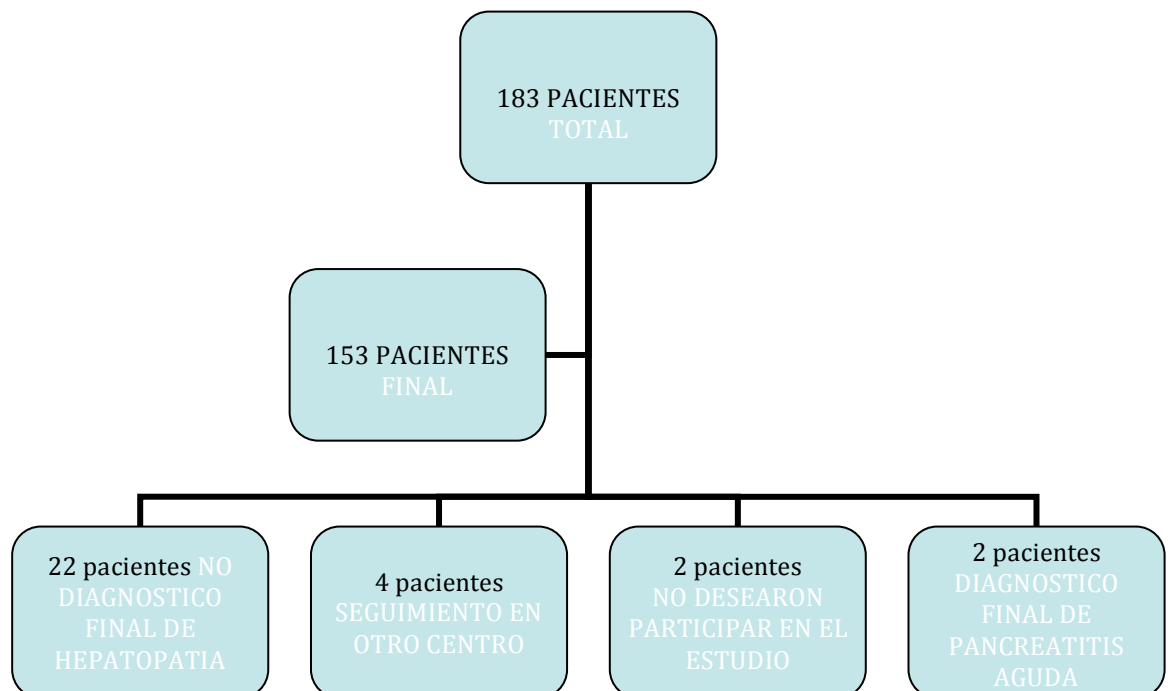
Entre los pacientes que no fueron incluidos en el análisis, la mayor parte fueron excluidos (22 pacientes) porque padecieron una alteración analítica transitoria en algún momento de su evolución, principalmente hipertransaminasemia leve, no padeciendo actualmente ningún tipo de hepatopatía y no identificando esa alteración analítica asociada a ningún agente causal de los arriba

mencionados (CEP, hepatitis virales, EHGNA...) tras un estudio exhaustivo de hepatopatía.

Por otro lado, 4 pacientes no se incluyeron en el análisis final, ya que continúan seguimiento en la actualidad en otro centro, lo que dificultaría el análisis.

Además, 2 pacientes no desearon participar en el estudio o retiraron su consentimiento para participar en este en algún momento del análisis.

Por ultimo, 2 pacientes que presentaban alteración de las transaminasas que pudiera sugerir hepatopatía, fueron excluidos porque la alteración analítica finalmente se identificó como secundaria a pancreatitis aguda, en ambos casos secundaria a tratamiento tiopurínico.

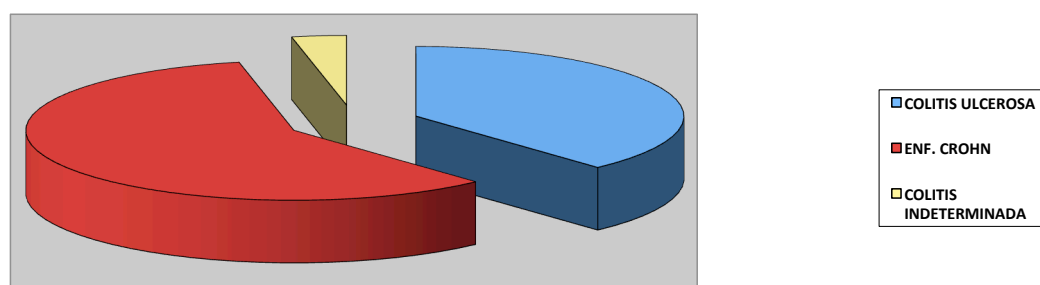


Por tanto, se incluyeron en el análisis 153 pacientes, lo que supone una prevalencia de hepatopatía en pacientes con EII del **11%**.

En nuestra muestra, la mayor parte de los pacientes eran varones (101 pacientes , 66%) frente a un 34% de mujeres (52 pacientes) .

La edad media de los pacientes en el momento del análisis era de 49,7 años (rango: 26-83 años)

Respecto al diagnostico de EII, la mayoría de los pacientes habían sido diagnosticados de enfermedad de Crohn (90 pacientes, 58%). Un 37% tenían diagnostico de Colitis Ulcerosa (58 pacientes) y solo 5 pacientes (3%) de Colitis Indeterminada.



Respecto a la localización, extensión y severidad de la EII utilizamos la clasificación de Montreal para su análisis. Entre los pacientes con Colitis Ulcerosa, en 9 de ellos (24%) no se pudo aplicar la clasificación ya que habían sido sometidos previamente a una resección colónica (panproctocolectomía o colectomía subtotal) que hacía imposible su análisis.

Un 30% de los pacientes tenían afectación rectal (E1) según la clasificación de Montreal), 27% de ellos con afectación leve (E1S0) , 54% con afectación moderada (E1S1) y 18% de ellos con afectación severa (E1S3).

Un 21% de los pacientes, tenían afectación mas extensa en forma de colitis izquierda (E2) , 50% con afectación leve o quiescente (E2S0), 25% de los pacientes con afectación moderada(E2S1) y 25% de ellos con afectación severa (E2S2).

Un 24% de los pacientes, tenían forma extensa, con afectación proximal al ángulo esplénico , de los cuales el 56 % tenían afectación leve o quiescente (E3S0), 22% de los pacientes afectación moderada(E3S1) y 22% de ellos afectación severa (E3S3).

Respecto a la clasificación de Montreal de la EC, destaca que sólo un paciente había sido diagnosticado en edades precoces (A1) teniendo este patrón A1L3B1.

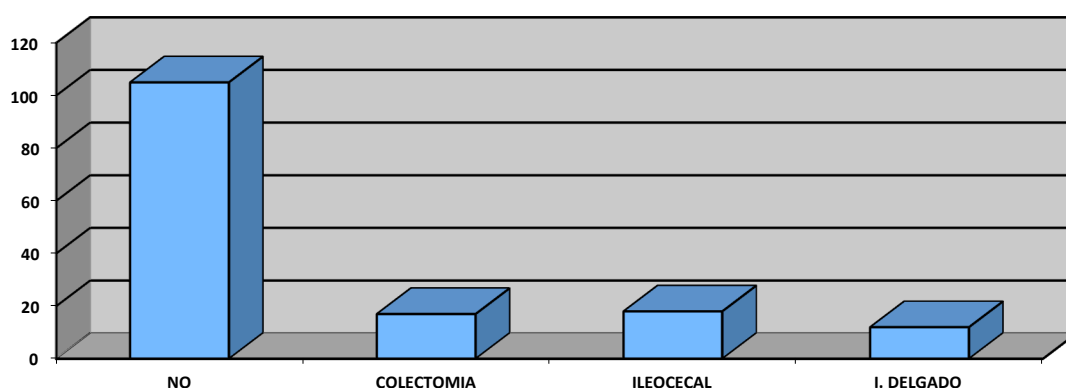
Un 14,5% de los pacientes con EC tenían A2L1B1 y un 14,5% A2L1B2, entre estos, solo 6 pacientes tenían afectación perianal.

Un 16% de los pacientes cumplían criterios de clasificación A2L2B1, teniendo 4 de ellos afectación perianal.

Un 18,8% eran A2L3B1 frente a un 10% que era A2L3B2 y solo un 4,3% era A2L3B3.

Por último, solo en 20% de la muestra era A3, y entre ellos un 5,8% era A3L1B1, un 7,2% A3L2B1 y un 7,2% A3L3B1.

Se analizó la frecuencia de cirugías resectivas motivadas por la enfermedad inflamatoria intestinal en este grupo de pacientes en el momento del análisis. Se obtuvo que 47 pacientes (un 31% de la muestra) habían sido sometidos a cirugía previamente. De entre ellos, un 9,3% (14 pacientes) una pancolectomía con o sin preservación rectal. Un 11,8% (18 pacientes) habían sido sometidos a una resección ileocecal como consecuencia de su enfermedad, un 2% (3 pacientes) a hemicolectomía y un 7,9% (12 pacientes) a cirugías resectivas de intestino delgado.

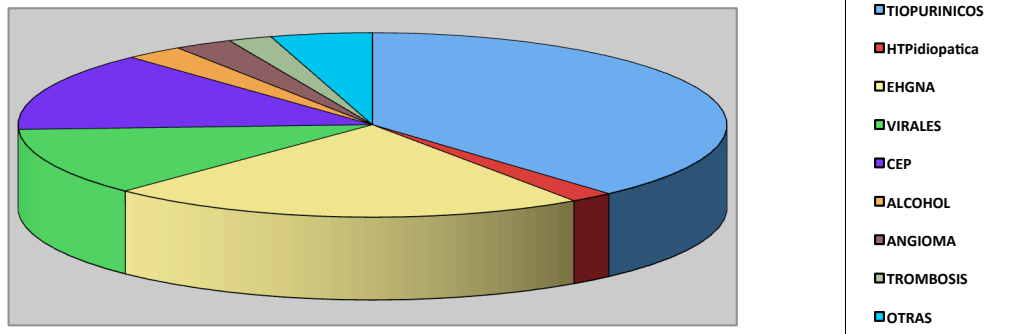


Los valores analíticos medios así como el tratamiento farmacológico en el momento del diagnóstico, se explicarán en el desglose por grupos para facilitar su comprensión.

En la muestra seleccionada, si analizamos el diagnóstico de hepatopatía por etiología, objetivamos que la mayoría de los pacientes, la causa fue el tratamiento con fármacos tiopurínicos (59 pacientes, 39%) entre los cuales 4 de ellos (2,6% del total) desarrollaron HTP en principio asociada al tratamiento, ya que no se objetivó otra causa probable tras el estudio exhaustivo.

Asimismo, un 21,7% de la muestra (33 pacientes) fueron diagnosticados de esteatosis hepática no alcohólica, un 13,8% (21 pacientes) de Colangitis Esclerosante Primaria, un 2,6% (4 pacientes) de hepatopatía enólica, un 11,8% (18 pacientes) a hepatitis viral (VHC-VHB), un 2,6% (4 pacientes) tenían elevación de las transaminasas en probable relación con angiomas hepáticos y un paciente de hepatitis autoinmune (sin colangitis esclerosante primaria asociada).

En 7 pacientes, el 4,6%, en el momento del análisis, no se había alcanzado el diagnóstico definitivo etiológico y se encuentran en estudio. Por último un 2% (3 pacientes) sufrieron una trombosis portal sin hepatopatía asociada, relacionada con la enfermedad inflamatoria intestinal (como manifestación extraintestinal).



A continuación pasamos a analizar a los pacientes por subgrupos.

2. ANALISIS POR SUBGRUPOS

2.1. COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA

Para poder establecer la frecuencia real de pacientes con Colangitis esclerosante Primaria (CEP) y su asociación con EII, se analizaron todos los pacientes diagnosticados de CEP en nuestro centro. Se identificaron 35 pacientes codificados como posibles colangitis crónicas/CEP, de los cuales 11 fueron excluidos por no cumplir con los criterios radiológicos, analíticos y/o histológicos de CEP.

Los 24 pacientes tenían edad media de 45 (rango 23- 81 años) y el 66% eran hombres. El 12,5% tenía hábitos tóxicos y un 21% presentaban factores de riesgo cardiovascular (dos con HTA, 2 con DM y uno dislipemia). Un 21% presentaba alguna patología autoinmune asociada (Lupus, panarteritis nodosa (PAN), artropatía autoinmune, Guillain Barre).

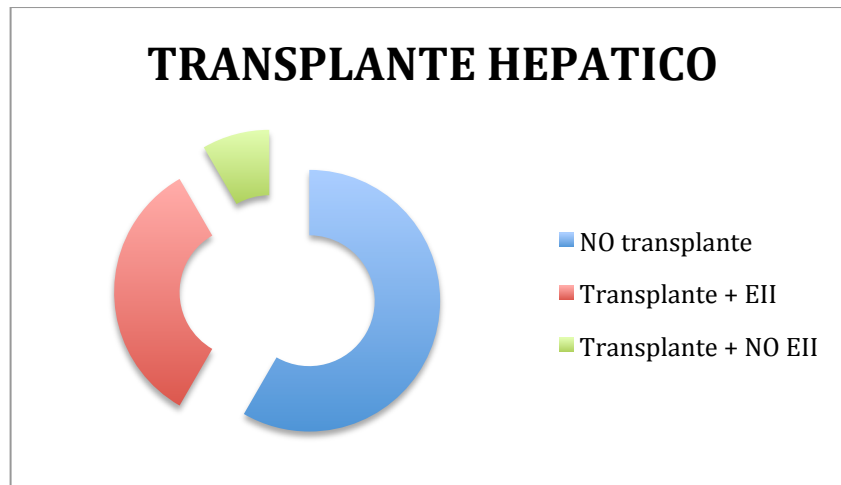
Los valores medios obtenidos en los **análisis sanguíneos** al diagnóstico fueron: Bilirrubina 2,7 mg/dL, AST 46 U/L, ALT 45 U/L, GGT 176,5 U/L, Fosfatasa Alcalina 206 U/L, Hemoglobina 12,9 g/dL y VCM 88 fL.

La mayor parte de los pacientes estudiados, tenían diagnóstico previo de enfermedad inflamatoria intestinal (21 pacientes, 87%). Principalmente del tipo Colitis ulcerosa (18 pacientes, 75%), aunque cabe destacar que 3 de ellos (14%) tenían diagnóstico de Enfermedad de Crohn. La afectación en los pacientes de CU era mayoritariamente extensa, sin datos de actividad en el momento del diagnóstico de CEP (que correspondería a E3 S0-S1 según la clasificación de Montreal). En este subgrupo de pacientes, el tiempo que transcurría entre el diagnóstico de EII y de CEP era de 5 años de media.

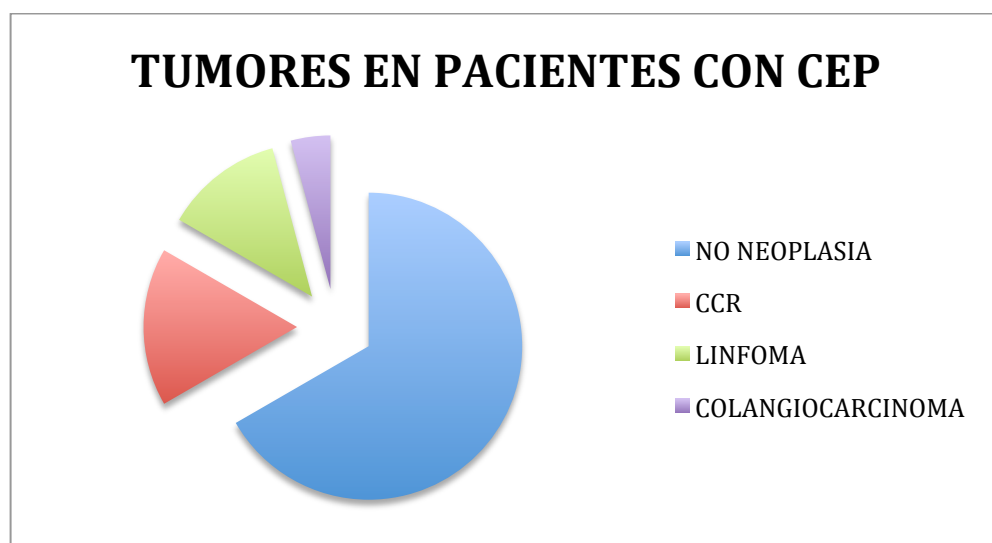
Si analizamos el tratamiento que recibían los pacientes para su EII, objetivamos que el 50% (12 pacientes) recibían aminosalicilatos (5-ASA), seguido de **tratamiento** biológico (6 pacientes, 25%) y por último inmunosupresores 3 pacientes, 12,5%).

Solamente el 67% de los pacientes recibía **AUDC** a dosis 15-20 mg/kg/día. Un total de 41 % recibía tratamiento inmunosupresor a causa del trasplante hepático, casi en su mayoría con Tacrolimus. Diez pacientes (10/24, 41 %) fueron sometidos a un **trasplante hepático** por la CEP (41%), de los cuales 8 (80%) presentaban además EII. La media de tiempo entre el diagnóstico de CEP y el trasplante hepático fue de 5,8 años. Dos fueron retrasplantados (uno por recidiva de la CEP

y otro por disfunción del injerto a los 17 años y 6 años respectivamente).



Se analizó la incidencia de **procesos oncológicos** relacionados con la enfermedad (carcinoma colorrectal (CCR) o intestinal, hepatocarcinoma y colangiocarcinoma). Un total de 8 pacientes (33%) presentaron procesos oncológicos: 4 presentaron un adenocarcinoma de colon (CCR) (16%), 1 colangiocarcinoma (4%) y 3 linfomas (2 linfomas B Intestinales y 1 linfoma no Hodgkin (LNH) postrasplante hepático) (12,5%).



Todos los casos de CCR fueron intervenidos mediante panproctocolectomía con excelentes resultados, encontrándose actualmente todos ellos libres de enfermedad. Tres de ellos tenían diagnóstico previo de CU y 1 de ellos de EC con afectación cólica. Solo uno de ellos había sido sometido a trasplante hepático, y el evento neoplásico, ocurrió un año después de este.

En el caso de los linfomas, fueron tratados con tratamiento quimioterápico: los linfomas intestinales obtuvieron una respuesta completa pero el LNH sólo una respuesta parcial, y continúa recibiendo tratamiento en la actualidad. En el caso del colangiocarcinoma, cumplía criterios de irresecabilidad, pero se perdió el seguimiento de la paciente por traslado a otro hospital al diagnóstico.

La mortalidad global en nuestra serie, de entre los pacientes que pudimos concluir el seguimiento, fue del 12,5% (3 pacientes). Dos de ellos habían sido sometidos a trasplante hepático, dos años antes del fallecimiento de media. El tercer paciente no había sido sometido a trasplante y falleció por causas independientes a su CEP.

2.2. ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO **NO ALCOHOLICO (EHGNA)**

Se identificaron un total de 33 pacientes, lo cual supuso un **21%** de los pacientes diagnosticados de hepatopatía asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.

La mayoría de los pacientes son **varones** (26 pacientes, 79% de la muestra), identificándose únicamente 7 mujeres (21%).

La edad media de los pacientes en el momento del análisis era de 43,8 años (rango 22-67 años).

Respecto a la enfermedad inflamatoria intestinal, la mayor parte de los pacientes padecían una Enfermedad de Crohn 60,5% (20 pacientes) , un 36,5% diagnosticados de Colitis Ulcerosa (36,5%) y solo 1 pacientes de Colitis Indeterminada.

Un 27% de los pacientes habían sido sometidos a una cirugía resectiva intestinal previa por la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). De entre ellos , 4 pacientes (44,4%) de pancolectomía con o sin preservación rectal, 4 pacientes (44,4%) a una resección ileocecal y solo 1 paciente (11%) a una resección ileal.

Respecto al **tratamiento** que recibían para la EII en el momento del análisis, solo un 18% (6 pacientes) se encontraban sin recibir medicación, todos ellos diagnosticados de Enfermedad de Crohn. Entre los pacientes tratados, la mayor parte recibía tratamiento con aminosalicilatos 42,4% (14 pacientes). Asimismo un 21% recibía tratamiento inmunosupresor con tiopurínicos (7 pacientes), un 9% con fármacos antiTNF o biológicos (3 pacientes) y solo 2 pacientes tratamiento combinado con biológicos e inmunosupresores. Cabe destacar que un paciente seguía tratamiento con budesonida exclusivamente en el momento del análisis.

Analíticamente, se identificaron los siguientes valores analíticos medios respecto a las pruebas de función hepática: GOT media 38 (rango 20 – 86), GPT media 88 (rango 21- 372), GGT media 104,4 (rango 9-729) y Bilirrubina total 0,8 (rango 0,2-3,1). Otras determinaciones analíticas analizadas que pudieran estar en relación con la función hepática fueron: Albumina 4,2 (rango 3- 4,9) , Plaquetas 270 media (rango 130-484) y Actividad de Protrombina 90% (rango 80- 100%).

Todos los pacientes fueron sometidos a ecografía abdominal, donde pudo identificarse hallazgos ultrasonograficos sugestivos de esteatosis hepática en todos los casos analizados.

La mayoría de los pacientes (**63,6%**) tenían una **esteatosis leve o grado I**, mientras que un 21% (7 pacientes) tenían un grado moderado o grado II y un 3% (5 pacientes) una esteatosis severa.

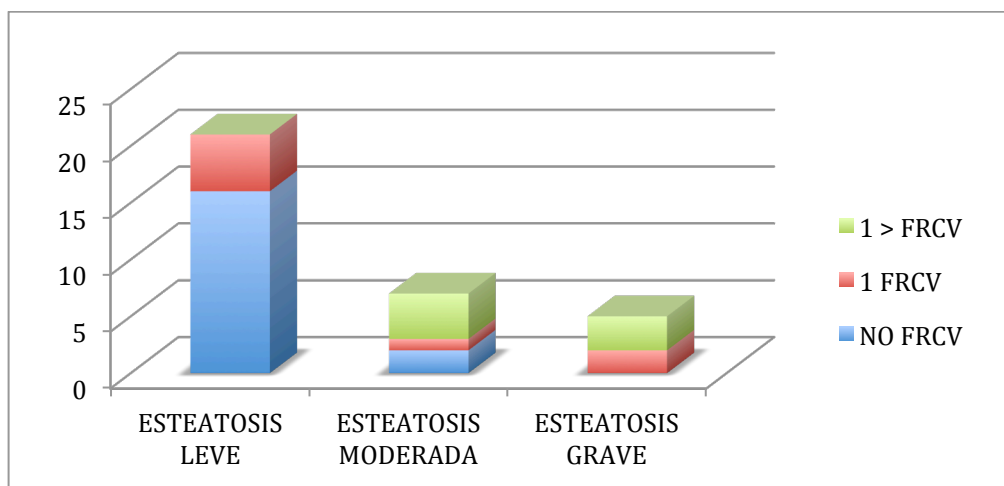
En este último grupo no es posible diferenciar mediante ecografía abdominal la esteatosis severa de la hepatopatía crónica, no obstante ningún paciente tenía datos de cirrosis hepática y/o hipertensión portal.

Dada la estrecha relación de los **Factores de riesgo cardiovascular (FRCV)** con la esteatosis hepática no alcohólica, se analizaron en este grupo de pacientes.

Se identificaron que la mayor parte de los pacientes con esteatosis hepática leve o grado I no tenían ningún FRCV: 76% y que los demás pacientes (34%) tenían en su mayoría un solo FRCV.

Por otro lado, de entre los pacientes que presentaban **esteatosis moderada- severa (grado II-III)**, 2 pacientes (28,5%) no presentaban ningún FRCV y 1 paciente (14,3%) presentaba un solo FRCV. Asimismo, 2 pacientes presentaban al menos 2 FRCV (28,5%) y los 2 pacientes restantes, más de 3 FRCV (28,5%).

Por último, si analizamos los FRCV en el grupo de pacientes con **esteatosis severa** (vs hepatopatía crónica), 2 de los 5 pacientes incluidos solo tenían un FRCV. Los restantes pacientes tenían 1 de ellos 2 FRCV y los 2 restantes 3 FRCV.



Se realizó asimismo en todos los pacientes analítica para descartar otras causas de hepatopatía (virus hepatotropos y autoinmunidad) sin encontrar patología.

No fue necesario realizar Cateterismo de Venas Suprahepáticas para despistaje de hipertensión portal o gastroscopia para despistaje de varices, ya que como hemos comentado, ningún paciente presentaba datos de hipertensión portal.

Por último, solo en un paciente, fue necesario la realización de biopsia hepática para alcanzar el diagnóstico de certeza. Se trataba de un paciente con marcada alteración de las pruebas de función hepática pero que en la ecografía abdominal presentaba un grado de esteatosis leve grado I. El estudio de hepatopatía fue negativo. Dada la discordancia analítica y radiológica, se realizó la biopsia hepática, identificándose en la anatomía patológica: hepatitis interfase 2/3, necrosis lobulillar ½. F1 de fibrosis según Metavir. Con estos hallazgos se mantuvo el diagnóstico de enfermedad por hígado graso no alcohólica, continuando el paciente seguimiento periódico.

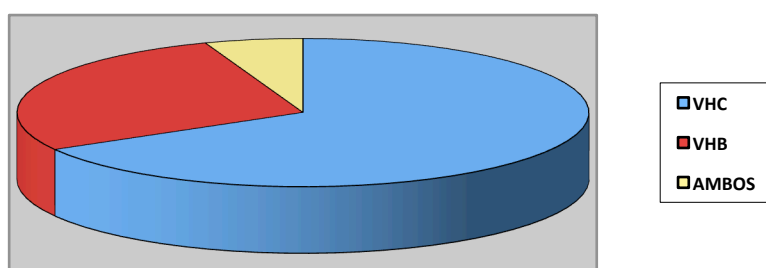
2.3. HEPATITIS VIRALES

Se identificaron un total de 18 pacientes, lo que supuso un **11,7%** del total de pacientes incluidos. La mayoría de ellos eran varones, solo un 27,7% eran mujeres.

Todos los pacientes tenían diagnóstico previo de EII, siendo el tiempo medio de evolución de 12,5 años en el momento del análisis.

La mayor parte de los pacientes tenían diagnóstico previo de Enfermedad de Crohn 66,6% (12 pacientes), seguido de Colitis Ulcerosa 27,7% (5 pacientes) y solo un paciente con diagnóstico de Colitis Indeterminada.

Respecto a la enfermedad hepática, la mayor parte de los pacientes padecía una infección crónica por virus de la hepatitis C (**VHC**) **66,6%** (12 pacientes) . Por otro lado un 27,7% padecía infección por virus de la hepatitis B (VHB) (5 pacientes) y un paciente (5,5%) infección por ambos (VHC y VHB).



El tiempo medio de evolución de la enfermedad hepática en el momento del análisis fue de 9 años.

Si analizamos el tratamiento que seguían los pacientes para la hepatitis, identificamos que ningún paciente con VHB de los incluidos en el análisis, habían sido tratados por no cumplir criterios según las guías de practica clínica.

En cambio, **4 pacientes (33,3%) con infección por VHC habían recibido tratamiento**, todos ellos con interferon pegilado y ribavirina según pauta. Entre ellos, dos pacientes alcanzaron respuesta viral sostenida y actualmente han negativizado el virus, ambos tienen datos de hepatopatía crónica en la ecografía y fibrosis avanzada (F3-F4) en el fibroscan. Un paciente recibió tratamiento pero hubo que suspender por brote severo de la EII durante el mismo, que se atribuyó precisamente al tratamiento antiviral.

Evaluamos la frecuencia de cirugías previas motivada por la EII en este grupo de pacientes objetivando que el 50% de ellos (9 pacientes) no habían sido operados previamente. De entre los que habían sido intervenidos, en el 27,7% (5 pacientes) se había realizado una resección ileocecal, el 16,6% (3 pacientes) a colectomía y un paciente (5,5%) a una resección ileal.

Si evaluamos el **tratamiento** que llevaban los pacientes para su EII en el momento del análisis, objetivamos que todos ellos estaban siendo tratado, la mayor parte con **aminosalicilatos** (11 pacientes, 61,1 %), seguido por el 22,2% (4 pacientes) que se encontraba bajo tratamiento con fármacos antiTNF, el 11,1% con tiopurínicos (2 pacientes) y solo un paciente con budesonida (5,5%).

Los **valores analíticos** medios en este grupo de pacientes fueron:

- GOT: media 33,5 U/L (rango 17-63)
- GPT: media 35,5 U/L (rango 13-71)
- GGT: media 42,8 U/L (rango 9-179)
- Bilirrubina total: media 0,7 mg/dl (rango 0,2-1,5).
- Plaquetas: media 248.00 10E3/microl(rango 49-395).
- Actividad de Protrombina: media 92,5% (rango 32-100)
- Albumina: media 4,08 g/dl (rango 2,3-4,7).

A todos los pacientes se les realizó serología para hepatopatías virales (VHA, VHB y VHC) y para el VIH, siendo negativas excepto las arriba mencionadas. Asimismo, se realizó estudio de autoinmunidad, donde pudo identificarse (apoyado por pruebas de imagen) , que uno de los pacientes diagnosticados de infección por VHB padecía también cirrosis biliar primaria.

Se realizó asimismo, una **ecografía abdominal** con una elastografía por fibroscan a todos los pacientes. La mayor parte tenía una ecografía normal 61,1% (11 pacientes) y entre estos, todos tenían un grado de fibrosis F0-F1 en el fibroscan.

Un 22,2% (4 pacientes) tenían un grado de esteatosis leve ecográfico, solo un paciente de este grupo tenía un grado de fibrosis F1-F2, el resto tenía un grado de fibrosis F0-F1 en el fibroscan.

Por último, **3 pacientes (16,6%) tenían cirrosis** con hipertensión portal en la ecografía abdominal, todos ellos con un grado de fibrosis F3-F4 en el fibroscan.

Solo fue necesario realizar **biopsia hepática** en un paciente, el cual padecía una infección por VHC diagnosticada en el año 2000, que no respondió al tratamiento con interferón y ribavirina y que se encontraba bajo tratamiento inmunosupresor para su EII con azatioprina. Se realizó biopsia hepática ante la posibilidad de que los tiopurínicos pudieran influir en el desarrollo de la hepatopatía. En la anatomía patológica se objetivó degeneración microvacuolar y alteraciones inflamatorias inespecíficas. Finalmente se mantuvo el diagnóstico de cirrosis por VHC.

No fue necesario realizar Cateterismo de venas suprahepáticas para alcanzar el diagnóstico en ningún paciente de los estudiados.

2.4. HEPATOPATIA ENOLICA.

Se identificaron un total de 4 pacientes, lo que supuso un **2,5%** de la muestra. Todos ellos eran varones.

El 50% tenía diagnóstico previo de Colitis Ulcerosa y el otro 50% de Enfermedad de Crohn.

El tiempo medio de diagnóstico de la EII en el momento del análisis fue de 11 años (rango 1 – 39 años). Cabe destacar que el 75% de los pacientes tenía menos de 4 años de evolución y solo uno de ellos tenía diagnóstico de EII de larga evolución (39 años).

Ningún paciente había sido sometido a cirugía previa por su EII y todos ellos seguían tratamiento con aminosalicilatos.

Los **valores medios analíticos** fueron: GOT: 24 (rango 19-29), GPT: 21,25 (rango 10-34) , GGT: 55 (rango 16-143) , Bilirrubina total 1,5 (rango 0,6- 2,1) , Plaquetas 132,8 (rango 47- 240), Albumina 3,9 (rango 3,3- 4,4) y Actividad de Protrombina 85% (rango 74-100).

En todos los pacientes se realizó **ecografía abdominal**, identificándose en 2 de ellos datos de hepatopatía crónica con hipertensión portal, en ambos pacientes se objetivaron Fibrosis F4 en el fibroscan.

Cabe destacar que uno de los pacientes diagnosticados de cirrosis enólica, falleció el mes previo al análisis con 64 años de edad, a causa de su enfermedad hepática. Sufrió un cuadro de descompensación hidrópica con difícil control con diuréticos y un síndrome hepatorenal tipo II que no pudo ser revertido con tratamiento farmacológico.

2.5. HEPATOTOXICIDAD POR TIOPURINICOS.

Se identificaron un total de **59 pacientes** que cumplían criterios de hepatotoxicidad por tiopurincos, entendiendo como tal la alteración del perfil hepático que sucede en pacientes bajo tratamiento con azatioprina o 6mercaptopurina, habiéndose excluido todas las demás causas de hepatopatía.

La mayor parte de los pacientes (58%, 35 pacientes) eran varones frente al 42% (24 pacientes) que eran mujeres.

Todos los pacientes seguían tratamiento con fármacos tiopurínicos para la EII, bien sea Azatioprina o 6-Mercaptopurina. La frecuencia de pacientes con hepatotoxicidad relacionada con tratamiento tiopurínico, fue del **52,5%** (31 pacientes) para azatioprina frente al 47,5% para Mercaptopurina (27 pacientes). Hubo un paciente que tuvo tratamiento con ambos fármacos en un corto periodo de tiempo y en el que no es posible incluir en la clasificación.

Solo se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de EII, la mayor parte de Enfermedad de Crohn (67,8%, 40 pacientes), seguido por Colitis Ulcerosa (30,5%, 18 pacientes) y solo un paciente con diagnóstico de Colitis Indeterminada (1,7%). El tiempo medio de evolución de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en el momento del diagnóstico de hepatotoxicidad por tiopurínicos fue de 15,4 años (rango 1-49).

Respecto a las tasas de **cirugías resectivas previas** motivadas por la EII en este grupo de pacientes se objetivó que el 64,4% (38 pacientes) no habían sido operados por este motivo previamente, frente al 18,6% (11 pacientes) que se habían sometido a una resección ileocecal, el 10,2% (6 pacientes) a resección ileal y el 6,8% (4 pacientes) a colectomía.

Además del tratamiento con fármacos tiopurínicos, un elevado número de pacientes seguían tratamiento con otros fármacos simultáneamente para su EII. Asimismo, el 27,1% (16 pacientes) estaba en tratamiento con aminosalicilatos en el momento del análisis, el 16,9% (10 pacientes), con corticoides, el 13,5% (8 pacientes) con antiTNF y por último el 3,4% (2 pacientes) con Metotrexate.

Respecto a las **determinaciones analíticas** en este grupo de pacientes objetivamos:

- GOT fueron 63,7 U/L (rango 18-157)
- GPT media 95,4 U/L (rango 25-385)
- GGT media 170 U/L (rango 6-1424)
- Bilirrubina media 0,9 mg/dl (rango 0,3-2,6)
- Plaquetas media 244,70 10E3/microl (rango 63-414)
- Actividad de Protrombina 83% (rango 63-100)
- Albumina media 4 g/dl (rango 3-4,9).

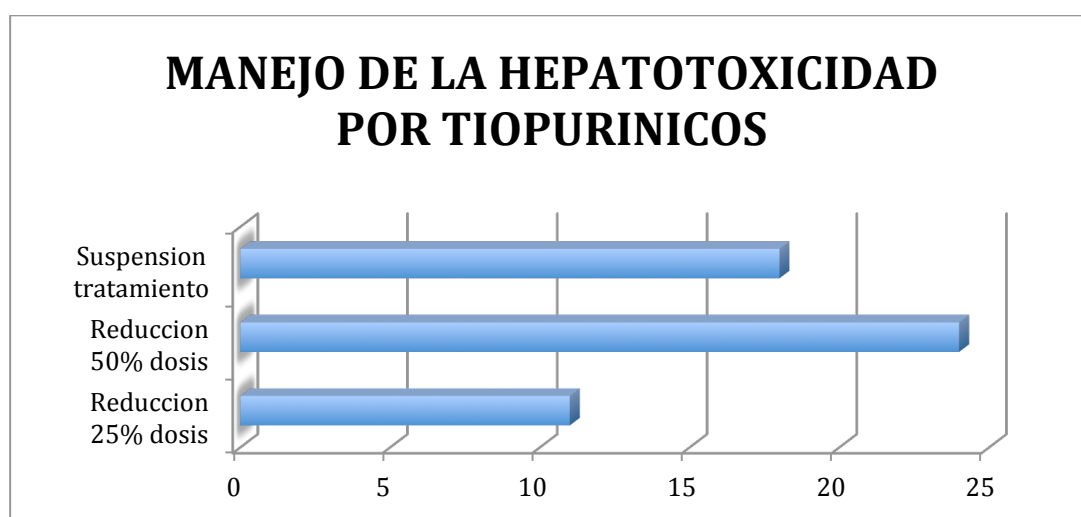
Si evaluamos el **tiempo desde el comienzo de tratamiento con fármacos tiopurínicos** y la aparición del efecto hepático adverso, objetivamos que el tiempo medio fue de 41, 9 meses (rango 2- 168 meses).

Inicialmente a todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal que se comienzan tratamiento tiopurínico en nuestro centro se realiza analítica de control a los 15 días, al mes y posteriormente cada 3 meses de forma indefinida. Cuando se objetivo elevación de transaminasas, se actuó según lo establecido en las guías de práctica clínica, con reducción inicial de la dosis y / o con suspensión del tratamiento si no se producía la normalización del perfil hepático.

El **manejo general** con este tipo de pacientes fue el siguiente:

- Un 19% (11 pacientes), presento una mejoría del perfil hepático al disminuir un 25% la dosis del fármaco.
- Un 41% (24 pacientes) hubo que disminuir un 50% la dosis para experimentar mejoría de las pruebas de función hepática.
- Un 31% (18 pacientes) hubo que suspender el tratamiento tiopurínico finalmente, tras la no mejoría del perfil hepático con la disminución de la dosis.

- Cabe destacar que 3 de los pacientes presentaron una elevación llamativa de transaminasas, por lo que se decidió suspender el tratamiento con tiopurínicos de entrada. Estos pacientes mejoraron tras la retirada del fármaco y no precisó tratamientos adicionales.
- En los 3 pacientes restantes (5%) se logró la normalización del perfil hepático al cambiar de Azatioprina a 6-Mercaptopurina.



Por otra parte, aunque en todos los pacientes se produjo mejoría del perfil hepático tras la disminución de la dosis y / o retirada del tratamiento (por lo que se mantuvo el diagnóstico de hepatotoxicidad por tiopurínicos), algunos pacientes presentan elevación persistente (y leve) de alguna enzima hepática, atribuido a otras causas.

Asimismo, 3 pacientes que mejoraron tras la reducción del 25% de la dosis, presentaban diagnóstico posterior de enfermedad por hígado graso no alcohólico y otro de elevación de GGT (<80) por angiomas hepáticos.

De los pacientes que mejoraron tras una reducción del 50% de la dosis, 5 fueron diagnosticados de esteatosis hepática mediante criterios ecográficos y presentan elevación poco significativa de ALT y/o GGT de forma persistente tras la reducción de la dosis de tiopurinico. Un paciente de este grupo, fue diagnosticado durante el estudio de Cirrosis Biliar Primaria.

Por último, entre los pacientes que hubo que suspender el tratamiento tiopurinico, 3 de ellos presentaban diagnóstico posterior de hígado graso.

Si analizamos la tendencia temporal de la toxicidad hepática por tiopurínicos, es decir el tiempo de tratamiento transcurrido cuando se produjo el efecto adverso, objetivamos que solo **10 pacientes (17%), sufrió la hepatotoxicidad de forma precoz**, entiendo como tal dentro de los 6 meses de inicio del tratamiento.

Al estudiar, el tipo de alteración que sufrieron estos pacientes y teniendo en cuenta la forma de tratamiento de la alteración hepática, identificamos que la mayor parte 60% sufrió una elevación marcada de transaminasas que obligo a la **suspensión de entrada del fármaco tiopurinico**.

El resto de pacientes, presento una elevación discreta de transaminasas que se controló con la **reducción de la dosis** (30% reducción del 25% de la dosis y un 10% preciso una reducción a la mitad de dosis).

A todos los pacientes se realizó serología para virus hepatotropos, todos ellos con resultado negativo, excepto un paciente que fue diagnosticado de infección por VHC.

Asimismo, se realizó estudio de autoinmunidad a todos los pacientes incluidos, objetivando en uno de ellos anticuerpos antimitocondriales positivos, llegando al diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

No fue necesaria la realización de biopsia hepática para examen histológico, a ningún paciente de este grupo.

2.6. HIPERTENSION PORTAL IDIOPATICA

En nuestro centro, en el momento del análisis hay 1419 pacientes en seguimiento por Enfermedad Inflamatoria Intestinal (Colitis ulcerosa, enfermedad de Crohn y colitis indeterminada). De ellos, un 11% (153 pacientes) sufrían algún tipo de hepatopatía (colangitis esclerosante primaria, hepatitis virales...).

Se identificaron un total de 4 pacientes con hipertensión portal idiopática en relación con el tratamiento tiopurinico, lo que supuso un 5% de los casos de hepatopatía en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal en nuestro centro. Esto supone en nuestra serie, una incidencia de 3,5 casos por cada 1000 pacientes.

Si analizamos las características basales de los pacientes, observamos que el 75% (3 pacientes) eran varones, con una edad media de 51,5 años (rango 42-72 años).

Todos los pacientes habían sido diagnosticados previamente de Enfermedad Inflamatoria Intestinal tipo Enfermedad de Crohn y todos ellos habían recibido tratamiento con tiopurínicos de mantenimiento en algún momento de su evolución.

El tiempo de evolución de la EII fue de media 20 años (rango 1990-1995). El **tiempo de tratamiento con tiopurínicos en todos los pacientes era superior a dos años**, con una media de 88 meses (rango 30-120 meses).

Cabe destacar que en el momento del análisis, dos de los pacientes no seguía ningún tipo de tratamiento para su enfermedad de Crohn al encontrarse en remisión profunda, aunque ambos había tenido tratamiento previamente de larga evolución (> 8 años) con tiopurínicos.

Entre ellos, 3 de los pacientes (75% del total) había sido sometido a cirugía resectiva previa como consecuencia de su EII (resección ileal e ileocolónica). Uno de los pacientes tuvo dos intervenciones con resección ileal e ileocolónica en 1990 y 2005 respectivamente, otra paciente fue sometida a una resección de 80cm de intestino delgado por estenosis y otro fue sometido en 1998 a resección ileocolónica (112 cm de íleon terminal y 10cm de colon) por estenosis.

A todos los pacientes se les realizó un estudio exhaustivo de hepatopatía, que excluía otras causas como hepatitis virales, causas metabólicas o autoinmunidad.

A continuación en la se resumen las características basales de los pacientes incluidos:

SEXO	3 Varones (75%) 1 Mujer (25%)	
EDAD (años)	Media: 51,5 Años	Rango (42-72)
Tiempo evolución EII(años)	Media: 20 Años	Rango (19-24)
Tiempo Tiopurínicos (meses)	Media: 88 Meses	Rango (30-120)
ANALITICA		
GOT (UI/L)	Mediana 48	Rango (22-105)
GPT (UI/L)	Mediana: 36	Rango (25-60)
GGT (UI/L)	Mediana: 40,5	Rango (8-165)
Bilirrubina total (mg/dl)	Mediana: 0,95	Rango (0,4-1,1)
Plaquetas (x10 ³)	Mediana: 64,00	Rango (44-76)
Actividad protrombina (%)	Mediana: 79,5	Rango (54-100)
Albumina (g/dl)	Mediana: 3,7	Rango (2,9-4,5)

Si evaluamos el método por el que se comenzó el diagnostico de aproximación, identificamos que el 75% de los pacientes debutaron con signos o síntomas de hipertensión portal (encefalopatía hepática, hemorragia digestiva por varices esofágicas...).

Sólo un paciente debuto con trombopenia aislada, sin síntomas de HTP. No obstante, cabe destacar, que **todos los pacientes presentaban trombopenia previamente**. Dos de los pacientes incluidos, que debutaron con síntomas de hipertensión portal, presentaban trombopenia de al menos 2 años de evolución, que había sido estudiado exhaustivamente sin alcanzar el diagnostico.

A todos ellos se realizó Ecografía con Fibroscan, así como biopsia hepática para llegar al diagnóstico. Además, ante la sospecha en todos ellos de hipertensión portal de origen no filiada, se realizó una hemodinámica hepática (cateterismo de venas suprahepáticas) para confirmar el diagnóstico.

A continuación se desglosaran las pruebas realizadas y el cuadro clínico de cada paciente:

❖ **PACIENTE 1:**

Varón de 70 años diagnosticado de Enfermedad de Crohn, A3L4B2-3 según la clasificación de Montreal. Sometido a causa de su enfermedad a dos intervenciones con resección ileal e ileocolica en 1990 y 2005 respectivamente. Inicio tratamiento con 6 Mercaptopurina en 1998 por corticodependencia, desarrollando cuadro de hepatotoxicidad (hipertransaminasemia leve) que se controló con la disminución de la dosis. En el año 2005 se sustituyó por Azatioprina teniendo que cambiar por mercaptopurina anteriormente por intolerancia digestiva.

Dada la buena evolución, se decidió suspender los fármacos tiopurínicos en 2009, encontrándose el paciente en remisión desde entonces sin tratamiento.

A raíz de posible cuadro de encefalopatía hepática se inicia estudio completo de hepatopatía:

- **Estudio de hepatopatía:** Virus hepatotropos (hepatitis B pasada y VHC, VIH negativos), perfil ferrocinético normal, perfil de inmunoglobulinas y proteinograma normal y hormonas tiroideas normales.
- **Eco de abdomen:** Parenquima hepático homogéneo, con bordes regulares, sin evidencia de lesiones focales. Signos indirectos de HTP (esplenomegalia -16cm- y circulación colateral a nivel del hilio esplénico).
- **Fibroscan:F2.**
- **RM hepática** (esplenomegalia y circulación periesplénica, eje esplenoportal permeable).
- **Hemodinámica hepática:** hipertensión portal sinusoidal clínicamente no significativa.
- **Histología (Biopsia hepática transyugular):** varios fragmentos con ESTEATOSIS leve como única lesión destacable.

❖ **PACIENTE 2:**

Mujer de 44 años, diagnosticada de enfermedad de Crohn en 1995 A2L1B2 según la clasificación de Montreal. Preciso cirugía por estenosis con resección de 80cm de intestino delgado.

En revisiones por parte del servicio de Hematología desde 2003 por trombopenia en torno a 60.000-80.000 plaquetas, que no remitió con la suspensión temporal de 6-mercaptopurina. El estudio realizado no evidenció patología, por lo que se consideró “trombopenia en relación a fenómenos autoinmunes en el contexto de su enfermedad de Crohn de base”.

En Marzo de 2012 sufre cuadro de hemorragia digestiva alta secundaria a varices esofágicas grandes, que requiere ligadura endoscópica con bandas así como transfusión de hemocomponentes.

A raíz del cuadro se comienza estudio de hepatopatía:

- **Estudio hepatopatía:** Virus hepatotrópicos (hepatitis B pasada y VHC, VIH negativos), perfil ferrocínético normal, perfil de inmunoglobulinas y proteinograma normal y hormonas tiroideas normales
- **Ecografía y RM abdominal:** Datos indirectos de HTP (esplenomegalia leve – diámetro mayor 13,5cm y aumento de tamaño de la vena porta – 18mm-) . Parénquima hepático homogéneo,
- **Fibroscan F3.**
- **Histología (Biopsia hepática transyugular):** No se observan cambios regenerativos, fibrosis ni infiltrados inflamatorios. No se observa morfología nodular. En el lobulillo no se observa necrosis, inflamación, esteatosis, siderosis, colestasis ni otros cambios relevantes.

- **Hemodinámica hepática:** PAD:7mmHg. PVCI: 7mmHg. PSHL:7,5mmHg. PSHE:15mmHg. GPVH: 7,5mmHg. CONCLUSION: HTP sinusoidal clínicamente no significativa, sin embargo se evidencian multiples comunicaciones veno-venosas que probablemente hayan infraestimado la presión suprahepatica enclavada.

❖ PACIENTE 3:

Varón de 47 años, con enfermedad inflamatoria intestinal tipo Enfermedad de Crohn diagnosticado en 1995 , A2L3B2 según clasificación de Montreal. En tratamiento con tiopurinas (azatioprina) desde 1999 hasta 2007, por corticodependencia. Sometido en 1998 a resección ileocolica por estenosis (112cm de íleon terminal y 10cm de colon resecados).

En 2008 presenta cuadro de pancitopenia , por lo que se realiza estudio completo, objetivando esplenomegalia como único hallazgo. Fue estudiado por el Servicio de Hematología, quienes descartan proceso linfoproliferativo mediante biopsia de medula ósea ante la sospecha de patología hematológica, que fue normal. En este momento, se suspendió el tratamiento con tiopurinas 6-mercaptopurina, ante la posible relación con la alteración en el hemograma, sin mejoría.

En 2009, sufre cuadro de hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas grandes, que requiere ligadura endoscópica con bandas para su control, así como tratamiento farmacológico. Por lo que realiza estudio completo:

- **Estudio de hepatopatía:** Virus hepatotropos (hepatitis B pasada y VHC, VIH negativos), perfil ferrocínético normal, perfil de autoinmunidad e inmunoglobulinas y proteinograma normal y hormonas tiroideas normales
- **Ecografía abdominal:** Hígado aumentado de tamaño fundamentalmente a expensas de lóbulo izquierdo y lóbulo caudado con ecoestructura homogénea sin evidencia de lesiones focales. Esplenomegalia homogénea (14,5cm)
- **AngioRM:** Se descartan lesiones vasculares.
- **Fibroscan F3**
- **Biopsia hepática:** Cilindro de tejido hepático con cambios inespecíficos, sin signos diagnósticos de cirrosis, ni de lesión focal. No se observa displasia hepatocitaria
- **Hemodinámica hepática:** Hipertensión portal clínicamente no significativa

❖ **PACIENTE 4 :**

Varón de 45 años diagnosticado de Enfermedad Inflamatoria Intestinal tipo Enfermedad de Crohn, A2L3B2 según clasificación de Montreal. Inicia tratamiento con tiopurinas (Azatioprina) a dosis habituales (2,5mg/Kg/día) en Marzo de 2011.

Presenta en Diciembre de 2013 trombopenia aislada, sin alteración de las pruebas de función hepática y/o alteraciones hematológicas concomitantes.

Se realiza estudio completo:

- **Estudio de Hepatopatía:** Virus hepatotropos (hepatitis B pasada y VHC, VIH negativos), perfil ferrocínético normal, perfil de inmunoglobulinas y proteinograma normal y hormonas tiroideas normales
- **Ecografía abdominal;** Hígado con tamaño y morfología conservado con aumento de la ecogenicidad sugestivo de esteatosis grado I/III. Esplenomegalia homogénea (14,4cm). Vena porta permeable, con velocidad conservada y diámetro normal.
- **AngioRM:** Se descartan lesiones vasculares.
- **Fibroscan F3** (IQ:2,2. Tasa de éxito 100%).
- **Gastroscopia:** Se descarta la presencia de varices esofagogastricas u otros signos de hipertensión portal.

- **Hemodinamica hepática:** PAD:2mmHg. PVI:3,5mmHg. PSHL:7mmHg. PSHE:18mmHg. GPVH:11mmHg. Conclusion: Hipertension portal sinusoidal clínicamente significativa.
- **Biopsia hepática transyugular:** Cilindros de tejido hepático con alteración arquitectural nodular, compatible con el diagnostico de hiperplasia nodular regenerativa.

PRUEBA	PACIENTE 1	PACIENTE 2	PACIENTE 3	PACIENTE 4
ECO abdominal				
* Borde hepático	Lisos	Lisos	Lisos	Lisos
*Diámetro Bazo	16cm	13,5cm	14,5cm	14,4cm
*Circulación colateral hilio esplénico	X	X	X	X
* Otros				
FIBROSCAN (SR: 100%; IQ: 1,3)	F2	F3	F3	F3
HEMODINAMICA HEPATICA	HTP sinusoidal clínicamente no significativa	HTP sinusoidal clínicamente no significativa	HTP sinusoidal clínicamente significativa	HTP sinusoidal clínicamente significativa
GPVH	8mmHg	7,5mmHg		11mmHg
PAD	2,5mmHg	7mmHg		2mmHg
PVI	3mmHg	7mmHg		3,5mmHg
PSHL	3,6mmHg	7,5mmHg		7mmHg
PSHE	11,6mmHg	15mmHg		18mmHg
BIOPSIA HEPATICA	Esteatosis leve como única lesión destacable	No se observan cambios regenerativos, fibrosis ni cambios inflamatorios. No morfología nodular. En el lobulillo no se observa necrosis, inflamación, esteatosis, colestasis u otros cambios relevantes.	Cambios inespecíficos, sin signos de cirrosis ni de lesión focal. No se observa displasia hepatocitaria.	Alteración arquitectural nodular, compatible con el diagnostico de hiperplasia nodular regenerativa.

Fig. 1: Esquema general para el diagnostico de hipertensión portal idiopática.

Tras el diagnostico establecido de hipertensión portal idiopática secundaria a tratamiento tiopurinico, todos los pacientes continuaron seguimiento en la unidad de hepatología, con manejo diagnostico-terapeutico según practica clínica habitual para pacientes con hipertensión portal.

Como complicaciones de la hipertensión portal, dos de los pacientes (50%) presentaron cuadro de descompensación hidrópica, con buena respuesta a diuréticos (furosemida y espironolactona). No se produjo ningún nuevo episodio de hemorragia digestiva por varices esofágicos, tras los arriba mencionados.

Ningún paciente desarrollo otras complicaciones relacionadas, con peritonitis bacteriana espontanea o síndrome hepatorenal.

No hubo ningún fallecimiento por causa de la hipertensión portal en nuestra serie.

2.7. OTROS:

2.7.1 ANGIOMAS HEPATICOS:

Se identificaron **4 pacientes** con elevación de transaminasas atribuible a angiomas hepáticos. Todos ellos eran mujeres.

Todos ellos habían sido diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal, el 50% (2 pacientes) de Enfermedad de Crohn, 1 paciente de Colitis Ulcerosa (25%) y 1 paciente de Colitis Indeterminada (25%).

Ninguno había sido sometido a tratamiento quirúrgico como causa de su EII. El tiempo medio de diagnóstico de la EII en el momento del análisis era de 11 años (rango 2- 21 años).

La mayor parte de los pacientes (75%, 3 pacientes) seguían **tratamiento** con aminosalicilatos de mantenimiento y solo uno de ellos tratamiento inmunosupresor con mercaptopurina.

Los **valores analíticos** medios en este grupo de pacientes fueron:

- ✓ GOT: media 27(rango 16-44).
- ✓ GPT: media 34 (rango 14-71).
- ✓ GGT: media 13,3 (rango 12-15).

- ✓ Bilirrubina: media 0,5 (rango 0,4-0,6).
- ✓ Plaquetas: 248,6 (rango 224-266).
- ✓ Actividad de Protrombina: 96,3% (rango 89-100).
- ✓ Albumina: media 4,4 (rango 4-4,9).

Todos ellos tenían estudio de hepatopatía negativo y fueron diagnosticados mediante ecografía por exclusión. Cabe destacar que todos ellos tenían **varias lesiones mayores de 1cm**, y que de hecho uno de los pacientes tenía un angioma hepático gigante (10cm).

2.7.2. TROMBOSIS PORTAL

Se identificaron **3 pacientes con trombosis portal** como causa de hipertransaminasemia, sin hepatopatía de base. Entre ellos, 2 pacientes (66,6%) eran mujeres y solo uno varón.

Todos habían sido diagnosticados previamente de Enfermedad Inflamatoria Intestinal, 2 de ellos de Enfermedad de Crohn y 1 de Colitis Ulcerosa, con un tiempo medio de evolución de la EII en el momento del análisis de 10 años (rango 2-16 años).

Solo un paciente no había sometido a **tratamiento quirúrgico** previamente a causa de su EII. Un paciente había sido sometido a múltiples resecciones de intestino delgado y el otro paciente a una resección ileocecal.

Respecto al tratamiento que seguían los pacientes para la EII, un paciente seguía tratamiento de mantenimiento con aminosalicilatos, un paciente con AntiTNF(Infliximab) y otro tratamiento inmunosupresor con Mercaptopurina.

Si analizamos los **valores analíticos** de este grupo de pacientes:

- ✓ GOT: media 35(rango 20-52).
- ✓ GPT: media 64,3 (rango 20-102).
- ✓ GGT: media 74,6 (rango 32-102).
- ✓ Bilirrubina: media 0,46(rango 0,3-0,7).
- ✓ Plaquetas: media 297 (rango 207-359).
- ✓ Actividad de protrombina: 94,3% (rango 83-100).
- ✓ Albumina: 3,8 (rango 3-4,5).

Todos los pacientes tenían estudio de hepatopatía normal, y fueron diagnosticados de trombosis portal mediante **ecografía**, realizándose en todos ellos un angioTC para completar el estudio.

Dos de los pacientes fueron diagnosticados de **trombosis portal crónica**, con datos de cavernomatosis y formación de colaterales al diagnóstico. Solo un paciente fue diagnosticado durante el episodio agudo por lo que se pauto tratamiento anticoagulante según pauta con buena evolución.

VI- DISCUSSION

Las patologías hepatobiliares son frecuentes en los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, tanto que se ha considerado como una manifestación extraintestinal. El amplio espectro de patologías que pueden afectar a estos pacientes, hacen que en muchos casos supongan un reto en el diagnóstico y en el manejo.

Existen manifestaciones hepatobiliares, en las que la propia Enfermedad Inflamatoria Intestinal es un factor de riesgo como la colangitis esclerosante primaria o la Enfermedad por Hígado graso no alcohólica.

Asimismo, existen otras patologías hepáticas en los que los pacientes con EII tienen mayor riesgo por el tratamiento inmunosupresor, bien por la toxicidad inherente a este (como la hepatotoxicidad por tiopurínicos) o bien por la propia inmunosupresión (como la reactivación del VHB).

La alteración de las pruebas de función hepática es frecuente en los pacientes con EII, con prevalencias variables según las series revisadas, entre el 10-30%. En nuestra serie, la más larga de las publicadas hasta el momento en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, la prevalencia de hepatopatía fue del 11%.

Cabe destacar que si tenemos en cuenta aquellos pacientes con elevación transitoria de transaminasas, autolimitada y con estudio negativo, tendríamos una incidencia del 35%(350 pacientes).

Las manifestaciones hepatobiliares, suelen seguir un curso independiente de la enfermedad inflamatoria intestinal, al contrario que en otras manifestaciones extraintestinales. Además, se presentan de forma indistinta en pacientes con Colitis Ulcerosa y Enfermedad de Crohn.

En nuestra serie tras el análisis, no se encontró relación entre la extensión de la enfermedad y la actividad de la EII, con la frecuencia de patología hepatobiliar.

Asimismo, la frecuencia de cirugías resectivas no se asoció con mayor incidencia de alteración de la bioquímica hepática, siendo incluso inferior que la media en este tipo de pacientes (31%).

A continuación pasamos a analizar los resultados obtenidos por grupos.

COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA.

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es un trastorno colestasico crónico, que por su baja incidencia y la variabilidad en el curso clínico, hacen que sea una patología no del todo bien conocida por los clínicos.

No obstante, es de vital importancia el conocimiento de esta entidad, no solo en el manejo terapéutico de la misma, si no en cuanto al cribado de neoplasia biliar, hepática y colorectal, ya que se trata de población de alto riesgo.

El primer punto a destacar, es que el diagnóstico de CEP debe ser clínico-analítico pero sobre todo radiológico y/o histológico. Se identificaron que el 30% de los pacientes (11/35) que estaban diagnosticados de CEP en realidad padecían otros trastornos colestasicos crónicos - como cirrosis biliar primaria con cirrosis biliar secundaria – tras revisar exhaustivamente las pruebas diagnósticas realizadas. La importancia de clasificar correctamente esta patología reside principalmente en la necesidad de someter a estos pacientes a programas de cribado de neoplasia más exhaustivos que a la población general.

La Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) se asocia en la mayoría de los casos con EII. El primer caso publicado en el que se asociaban ambas patologías , fue en 1965 y actualmente se estima que el 70-80% de los pacientes presentan asociación entre la CEP y la EII.

Esta frecuente asociación, ha provocado que en las guías Europeas de práctica clínica, se recomienda la realización de Colonoscopia diagnostica en todos los pacientes diagnosticados de CEP para descartar asociación con EII. En nuestra serie, la incidencia de EII en pacientes con CEP fue superior a los descrito en la literatura, con una prevalencia del 87%.

En nuestra serie, tal y como se ha descrito en estudios previos, fue más frecuente en varones en la quinta década de la vida (66% varones, edad media 45 años).

Cabe destacar que la quinta parte de los pacientes, tenían otra patología autoinmune asociada, lo que apoya el papel de la inmunidad en la etiopatogenia de la CEP.

Encontramos una notable variabilidad respecto a los valores analíticos, no obstante, al establecer la media de los parámetros de las pruebas de función hepática, demostramos un aumento principalmente en las enzimas de colestasis, con practica normalidad de otros parámetros.

Tradicionalmente, la CEP se asociaba exclusivamente a la Colitis Ulcerosa , aunque en los últimos años existen varios casos documentados en pacientes con Enfermedad de Crohn. Cabe destacar que en nuestro estudio, hasta un 14% de los pacientes con CEP tenían EC (frente al 75% que tenían diagnostico previo de CU). Si analizamos a estos pacientes, encontramos que todos ellos tenían afectación colónica.

Esta asociación, podría de hecho, jugar un papel etiológico según algunos autores, implicando en la lesión de los conductos biliares a bacterias intestinales o al paso de ácidos biliares tóxicos tras la circulación enterohepatica de estos. Esta hipótesis, se apoya asimismo en el hecho, de que el diagnóstico de EII suele preceder al desarrollo de la CEP.

En nuestro centro, se objetivo que el diagnostico de CEP se producía de media 5 años después del diagnóstico de EII. Además, en la mayor parte de los casos, la afectación por EII era extensa lo que

podría hacer pensar en una alteración marcada en la absorción intestinal.

Cabe destacar que la asociación de Enfermedad de Crohn con CEP, fue mayor de lo estimado en series anteriores, ya que el 14% de los pacientes con EII tenían EC. Todos ellos, tenían afectación colónica (o ileocolónica) y la historia natural tanto de la EII como de la CEP, fue similar a los pacientes con CU. Por tanto, podríamos especular que ante la alteración de las pruebas de función hepática en pacientes con EII, es imprescindible incluir a la CEP en el diagnóstico diferencial (principalmente si acontece a los años del diagnóstico) , no solo en los pacientes con CU sino también en aquellos diagnosticados de EC.

El tratamiento de mantenimiento para la EII, es similar al de pacientes sin CEP, y se basa en aminosalicilatos, inmunosupresores (principalmente tiopurínicos) y agentes antiTNF.

Clásicamente, se ha descrito que el curso de la afectación intestinal es similar al de la población sin afectación hepática, si bien en nuestra serie, la mayoría de los pacientes se encontraban en remisión clínica, analítica y endoscópica. Solo un paciente, tenía actividad moderada de CU en el momento del análisis y otro con actividad leve, el resto se encontraban en fase quiescente. Es posible, que en los pacientes que han sido sometidos a trasplante hepático, el tratamiento inmunosupresor para evitar el rechazo, influya positivamente en el mantenimiento de la remisión de la EII.

Respecto al tratamiento de la CEP, el único tratamiento aceptado es el empleo de Ácido Ursodesoxicólico (AUDC), el cual no aumenta la supervivencia pero mejora las alteraciones analíticas y retrasa la progresión de la fibrosis de los conductos biliares. Se ha demostrado que dosis de 15-20 mg/Kg/día son las recomendadas para este fin, si bien se han publicado resultados más favorables con 20mg/Kg/día. Dosis más altas, no han demostrado aumento del beneficio esperado y si de los efectos secundarios. De hecho en un estudio en el que se utilizaron dosis de 25-30mg/Kg/día, hubo que concluirlo antes de tiempo al aparecer mayores tasas de muerte y de trasplante hepático.

En nuestro centro, se emplea AUDC casi en el 70% de los pacientes a las dosis recomendadas. A pesar de ello, diez de nuestros pacientes tuvieron que ser sometidos a trasplante hepático a causa de la CEP (41%). La mayoría de ellos, tenían asimismo EII (8/10 pacientes).

Dado que disponemos de una muestra pequeña y que el diagnóstico de EII y CEP es tan frecuente, no se pueden sacar conclusiones estadísticamente significativas de que la EII empeora el pronóstico de la CEP, y que por tanto, existe una mayor tasa de trasplante hepático en este grupo.

Asimismo, los pacientes con CEP y EII tienen un riesgo aumentado de padecer cáncer colorrectal, En un reciente metaanálisis, se demostró que la presencia de CEP en pacientes con EII era un factor de riesgo independiente para padecer cancer colorectal y /o displasia, con una odds ratio de 4,79. Por tanto, a los pacientes con EII y

diagnostico concomitante de CEP se les debe realizar una colonoscopia de cribado anual. El riesgo persiste incluso tras el trasplante hepático.

En nuestro centro, el 16% de los pacientes con CEP (4/24) desarrollaron un adenocarcinoma colorectal, todos ellos con diagnóstico de EII, con afectación colonica. Se realizó el programa de cribado recomendado (colonoscopia anual) y todos fueron diagnosticados en estadios precoces, siendo sometidos a cirugía y encontrándose en la actualidad libres de enfermedad.

La CEP tiene un curso progresivo, con una supervivencia media global de 10-15 años tras el diagnostico, Las formas asintomáticas tienen mejor pronóstico aunque la supervivencia esta disminuida respecto a la población general. En nuestra serie, la mortalidad global fue del 12,5%, si bien, solo dos de los pacientes fallecieron a causa de la CEP. Ambos habían sido sometidos a trasplante hepático, dos años antes de media. El diagnostico precedió al exitus, 16 años y 8 años antes respectivamente. No se produjeron muertes relacionadas con eventos neoplásicos.

ENFERMEDAD POR HIGADO GRASO NO ALCOHOLICO (EHGNA)

Según estudios previos, hasta el 50% de los pacientes con EII tienen esteatosis en la biopsia hepática y se relaciona con la severidad de la afectación intestinal. Es posible, que esta relación esté condicionada por una mayor tasa de malnutrición e hipoproteinemia así como mayor tasa de corticoides en estos pacientes.

La incidencia de EHGNA en pacientes con EII es del 8% en series previamente publicadas, siendo mucho mayor en nuestra serie que alcanza hasta el 21%. Probablemente este aumento de incidencia en nuestra serie responda a dos motivos. En primer lugar al hecho de haber realizado un estudio de hepatopatía más minucioso a nuestros pacientes que el realizado en la practica clínica habitual . En segundo lugar porque únicamente se han estudiado a pacientes con alteraciones analíticas y no a todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, ya que en el computo global la frecuencia real seria presumiblemente menor.

En distintos estudios se ha identificado que la incidencia de EHGNA en pacientes con EII es mayor que en la población general y que además este tipo de pacientes presentan menos factores de riesgo cardiovascular. Este hecho ha generado la hipótesis de que la EII podría ser un factor de riesgo independiente de EHGNA.

En un reciente estudio de Sourianarayanane y colaboradores, se identificaron varios factores de riesgo independiente de EHGNA en pacientes con EII. Cabe destacar del análisis multivariable, la hipertensión arterial (OR:3,5) , la cirugía resectiva de intestino delgado (OR:3,7) y el uso de esteroides en el momento de realizar la prueba de imagen hepática (OR: 3,7). Asimismo, en dicho estudio se objetivo que los pacientes que recibían tratamiento con fármacos antiTNF tenían menor incidencia de EHGNA que el resto de pacientes con EII.

De lo anteriormente expuesto , se podría deducir que un buen control de la enfermedad (menor necesidad de cirugía, mejor nutrición o el uso de fármacos biológicos), disminuye el riesgo de EHGNA en estos pacientes.

En nuestro estudio, no se objetivó una mayor incidencia de EHGNA en los pacientes que habían sido sometidos a cirugías resectivas por su EII, con una frecuencia del 27% (no mayor que en otros pacientes con EII).

En cambio, similar a lo descrito en la literatura previa, solo un 9% de los pacientes seguían tratamiento con fármacos antiTNF , aunque no se puede concluir de estos datos que ejerzan un efecto protector. La mayoría de los pacientes en nuestra serie seguían tratamiento con aminosalicilatos (42%), un 21% con tiopurínicos y 2 pacientes combinado (tiopurínicos y biológicos).

Por otro lado, la mayor parte de los pacientes de nuestra serie tenían 1 o ningún factor de riesgo cardiovascular , incluso en el grupo que presentaba esteatosis ecográfica moderada – severa.

No obstante, la mayor parte de nuestros pacientes, tenían un grado de esteatosis leve (63,6%) aunque cabe destacar que $\frac{3}{4}$ de los mismos, no tenían ningún factor de riesgo cardiovascular . Es decir, que la propia EII podría ser el único factor de riesgo para EHGNA identificable.

Si analizamos los pacientes con esteatosis ecográfica moderada , casi la mitad de ellos (42,8%) tenían uno o ningún FRCV en el momento del análisis. De este grupo, ningún paciente seguía tratamiento corticoideo en el momento de la ecografía.

HEPATITIS VIRALES

Disponemos de numerosos estudios que indican que uno de los factores de riesgo para reactivar la infección por VHB y VHC (incluso de poder producir hepatitis aguda fulminante) es el tratamiento inmunosupresor , principalmente en pacientes con VHB. Se han descrito con distintos tratamientos inmunosupresores como el metotrexate, los tiopurínicos o los antiTNF frecuentemente usados en pacientes con EII.

Por ello, es necesario realizar un cribado de hepatopatías virales, que incluyan serologías para VHB y VHC antes de iniciar tratamiento inmunosupresor para la EII.

Inicialmente se creía que en los pacientes con EII la incidencia de VHB y VHC era mayor que en la población general, probablemente condicionado por ser un grupo con numerosas transfusiones sanguíneas y múltiples cirugías. Hoy en día, gracias a los programas de salud pública, ni las transfusiones ni la cirugía suponen un factor de riesgo para la transmisión del virus y sabemos que la incidencia es similar a la población general.

En países occidentales, la prevalencia de portadores crónicos del VHB es del 1-5% , afectando principalmente a adultos jóvenes probablemente porque las principales vías de transmisión es el uso de drogas vía parenteral y las practicas sexuales de riesgo.

En nuestro estudio la tasa de infección crónica por VHB y VHC conjuntamente fue del 1,17% lo que supuso un 11,7% de la muestra total. En un reciente estudio español, se observo que la prevalencia de anti- HBc era del 7,1% en pacientes con EC y del 8% en pacientes con CU. Nosotros no disponemos de la tasa de pacientes que tienen antiHBc dado que incluiría a pacientes con infección pasada, que tendrán un perfil hepático normal y no se ha realizado serología a todos los pacientes que son seguidos en nuestra consulta si no solo a los incluidos en el análisis.

La reactivación de la infección por VHB es un problema de salud publica , debido al aumento del uso de tratamientos inmunosupresores y/o quimioterapicos mas agresivos.

Como hemos comentado anteriormente, se han descrito casos de fallo hepático agudo con corticoides, azatioprina e infliximab, No se han descrito casos de fallo hepático por reactivación del virus con otros tratamiento antiTNF como adalimumab o certolizumab.

Es por ello que es obligado realizar una serología para VHB, pautando profilaxis en los casos indicados, previo a la instauración de tratamiento inmunosupresor. En pacientes que han aclarado el HBsAg

la reactivación es infrecuente aunque se ha registrado un caso de reactivación con Infliximab.

En un reciente estudio Español , se obtuvo una tasa de reactivación del 36% en pacientes con HBsAg positivo, la mayoría de ellos (6/9) desarrollando fallo hepático agudo que requirió trasplante hepático. No se identificó ningún caso de reactivación en pacientes con HBsAg negativo.

Las guías de práctica clínica de la EASL y la ECCO recomiendan realización de serologías para VHB previo al tratamiento inmunosupresor con varios objetivos:

- En pacientes VHB negativo, se recomienda vacunación
- Pacientes HBsAg positivo y Carga viral >2000 IU/ml, deberán recibir tratamiento con Tenofovir o Entecavir como un paciente con VHB **crónica**.
- Pacientes HBsAg positivo y Carga viral <2000 IU/ml así como pacientes HBsAg negativo pero carga viral detectable, deberán recibir tratamiento con Tenofovir o Entecavir 6-12 meses antes de comenzar tratamiento inmunosupresor y monitorizar el perfil hepático y la carga viral durante el tratamiento.
- Pacientes con HBsAg negativo y antiHBc positivo (con o sin antiHBs) deberán ser monitorizados cada 1-3 meses

y en el caso que aumente la carga viral comenzar tratamiento con Entecavir o Tenofovir.

En nuestro centro, se procede según estas recomendaciones de las guías de practica clínica y no se ha identificado ningún caso de reactivación de la infección por VHB con desenlace fatal. Es mas, en el momento del análisis ningún paciente con VHB recibía tratamiento y no se identifico una peor evolución en este tipo de pacientes que en la población general. La mayor parte (83%) tenían una ecografía normal o con esteatosis leve y los valores medios de ALT fueron normales (35,5).

En cuanto a la infección por VHC, el impacto del tratamiento inmunosupresor es controvertido. En distintos estudios realizados principalmente en pacientes trasplantados hepáticos, el tratamiento con corticoides parece promover la replicación del virus de la VHC con consecuente aumento de las cifras de ALT, aunque otros estudios recientes han desmentido este dato.

Por tanto, parece responsable no prohibir el tratamiento con corticoides en pacientes con VHC pero si evitarlos si fuese posible y realizar una monitorización del perfil hepático.

Otros tratamientos inmunosupresores como la azatioprina , el metotrexate o la ciclosporina, han sido utilizados históricamente en transplantedos hepáticos con seguridad. Además, no existen opciones terapéuticas para la reactivación , profilaxis o vacunas disponibles para la VHC en pacientes con EII.

En nuestra serie ningún paciente con VHC se encontraba con corticoides sistémicos en el momento del análisis, aunque la mayor parte había recibido tratamiento corticoideo en algún momento de su evolución. No observamos una peor evolución de estos pacientes que en la población general, Similar a lo identificado en los pacientes con VHB, la mayor parte tenían un perfil hepático y una ecografía abdominal normal con un grado de fibrosis FO.F1. No obstante, 4 pacientes precisaron tratamiento para el VHC , todos ellos con un grado de fibrosis avanzada (>F3).

Por ultimo, el tratamiento con antiTNF se ha asociado con mayor incidencia de trastornos metabólicos en pacientes con VHC, principalmente la resistencia inducida a insulina. No obstante, parece que podría tener un efecto beneficioso en la modulación de la respuesta a interferón, con mayores tasas de respuesta viral sostenida en estos pacientes.

Por otro lado , en un estudio prospectivo reciente, en el que se analizaron 11 pacientes con VHC y EII, en tratamiento con interferón y ribavirina , se alcanzaron similares tasas de respuesta viral sostenida que en la población general, pero 6 de ellos experimentaron síntomas gastrointestinales que hizo necesario optimizar el tratamiento inmunosupresor. Es decir, que el tratamiento con interferón puede tener un efecto deletéreo sobre el intestino.

Otra revisión sistémica reciente, que incluye tres estudios prospectivos, concluyó que el tratamiento con Interferon alfa, no tenía efectos sobre la historia natural de la EII, aunque se demostraron casos de reactivación de la enfermedad intestinal durante el tratamiento con interferón. Esta discrepancia parece explicarse porque la dosis de interferón utilizada en ensayos clínicos es inferior a la utilizada en la práctica clínica para el tratamiento de la VHC.

Tras una revisión exhaustiva de la literatura , podemos concluir que no tenemos datos lo suficientemente sólidos que indiquen que el tratamiento con interferon modifica la historia natural de la EII.

En nuestro estudio, de los 4 pacientes que recibieron tratamiento con interferón y ribavirina, 2 alcanzaron respuesta viral sostenida, y continúan con carga viral indetectable en el momento actual. Un paciente no respondió al tratamiento antiviral (cifras similares a la población general). Cabe destacar que un paciente con Enfermedad de Crohn sufrió un brote intestinal severo al iniciar tratamiento con interferón y ribavirina y fue necesario suspender el tratamiento para el control de la EII. Actualmente sigue tratamiento con aminosalicilatos para la EII, y no ha vuelto a recibir tratamiento para el VHC aunque tiene ecografía y fibroscan normales, transaminasas normales (ALT : 35) y carga viral baja.

HEPATOPATIA ENOLICA

Clásicamente, se entendía que los pacientes con EII tenían menor predisposición de desarrollar una hepatopatía por consumo crónico de alcohol, ya que se trataba de pacientes con una enfermedad crónica y en ocasiones invalidante, como es la EII.

Aunque es cierto que la incidencia es menor que en la población general (en nuestra serie del 0,4%) , supone una frecuencia no desdeñable del total de hepatopatías que pueden afectar a los pacientes con EII (2,5%).

Hemos podido observar que la mayor parte de los pacientes tenían una enfermedad de larga evolución (el 75% había sido diagnosticado hacia mas de 4 años) y con un curso de la EII leve (todos ellos seguían tratamiento con aminosalicilatos y ninguno había sido sometido a cirugía). Podemos deducir con estos datos, que aunque son pacientes con una enfermedad crónica, la historia natural de esta fue leve, lo que no condicionaría su estilo de vida, y por ende, el consumo de tóxicos.

Por ultimo, respecto a la enfermedad hepática, el 50% de los pacientes tenía una hepatopatía severa con fibrosis avanzada (F3-F4) en el momento del análisis, sin que la enfermedad intestinal influyera en la posible descompensación de la cirrosis en ningún momento de su evolución.

HEPATOTOXICIDAD POR TIOPURINICOS

La frecuencia de hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos en pacientes con EII es variable según los distintos estudios, pero se establece entre 3-10%. En nuestro estudio, la frecuencia fue del 5,8% , con una prevalencia de 58 por cada 1000 pacientes. Objetivamos estos efectos tanto con AZA como con 6MP (51,7% vs 48,3%).

La lesión hepática por tiopurinas ocurre con mayor frecuencia en los primeros meses de tratamiento y puede ser asintomática o manifestarse con síntomas inespecíficos como náuseas, cefalea, astenia o dolor abdominal, que generalmente desaparecen al reducir la dosis o suspender el fármaco.

Los fármacos tiopurínicos pueden afectar asimismo al endotelio vascular hepático, promoviendo la enfermedad veno-oclusiva, la hiperplasia nodular regenerativa y la peliosis hepática que pueden causar hipertensión portal, Este punto se desarrollara mas adelante.

Debido a estos posibles efectos secundarios, es aconsejable (aunque no obligado, debido a la baja utilidad clínica) la determinación de niveles de TPMT antes de comenzar tratamiento tiopurínico así como la monitorización del hemograma y del perfil hepático periódica a fin de detectar la hepatotoxicidad y/o la mielotoxicidad.

Durante el tratamiento con azatioprina/ 6-mercaptopurina se han descrito hepatitis agudas tanto de predominio hepatocelular como colestásico, con una prevalencia del 3% y una incidencia anual del

1,5%. Generalmente, las elevaciones leves de aminotransferasas se normalizan espontáneamente durante el seguimiento, incluso manteniendo la misma dosis de tiopurina. Cuando la alteración del perfil hepático es moderada se puede intentar reducir la dosis del fármaco al 50%, y si no se consigue la mejoría se debe suspender el tratamiento, siendo infrecuente que no se resuelva el cuadro tras la retirada del fármaco.

En nuestro estudio, los pacientes que presentaron una elevación leve y transitoria de transaminasas que no fue preciso modificar la dosis, no fueron finalmente incluidos en el análisis, ya que no fue posible discriminar si el tratamiento tiopurinico tenía alguna relación.

Objetivamos, que se trataba de pacientes con EII de larga evolución (media 15,4 años) y que la mayor parte (63,7%) habían tenido que ser sometidos a tratamiento quirúrgico (es decir que tenían un curso más agresivo de su enfermedad).

En nuestro centro, realizamos de forma sistemática controles analíticos al comenzar tratamiento tiopurinico inicialmente, a los 15 días, posteriormente al mes y mientras dure el tratamiento cada 3 meses.

El tiempo medio de tratamiento con tiopurínicos hasta la aparición del evento adverso hepático fue de 41,9 meses (rango entre 2-168 meses). Es decir, que la mayor parte de la hepatotoxicidad por el fármaco, se dio en tratamientos prolongados con este.

La mayor parte de los efectos adversos hepáticos se dieron en tratamientos prolongados, solo el 17% de los pacientes tuvieron el efecto adverso de forma precoz (entendiendo como tal en los 6 meses de inicio del tratamiento), siendo la mayor parte (60%) una elevación grave de transaminasas que obligo a la suspensión inmediata o escalonada (primero disminuir dosis y finalmente suspender) del tratamiento. Por otro lado, los pacientes que tuvieron una elevación leve de transaminasas de forma precoz (40%) se controlaron en su mayor parte con una disminución de la dosis del 25% (30% de los pacientes) y solo en un 10% fue necesario disminuir la dosis a la mitad.

Aunque se trata de una muestra limitada, podríamos concluir que la monitorización estrecha del perfil hepático durante el tratamiento tiopurinico, es esencial para identificar casos de hepatitis aguda (elevación importante de transaminasas) ya que es el efecto adverso hepático mas frecuente.

Además, que la suspensión del fármaco, revierte el efecto hepatotxico en todos los casos. Por ultimo, que una elevación leve-moderada de transaminasas de forma precoz (< 6 meses) se controla en la mayoría de los casos con una reduccion de la dosis del 25%.

Como hemos comentado anteriormente, la mayor parte de las alteraciones de la bioquímica hepática en pacientes bajo tratamiento tiopurinico, fueron en pacientes con tratamiento de larga evolución (mas de 6 meses). En primer lugar, debemos señalar, que la mayor parte de los pacientes normalizo el perfil hepatico con la reduccion y/o suspensión del tratamiento tiopurinico y que en los casos que persistio

alteración de las transaminasas leve , se encontro un diagnostico adicional (como cirrosis biliar primaria, EHGNA....).

Asimismo, mas de la mitad de los pacientes (62%) , normalizaron la bioquímica hepática con la reducción de la dosis de tiopurínicos y que en la mayor parte de los casos (41,3%) fue necesario que esta reducción de dosis fuera a la mitad.

Es decir, que en nuestra experiencia, la estrategia mas eficaz para el control de la hepatotoxicidad a largo plazo por tiopurínicos, fue la reducción de la dosis del fármaco a la mitad. Ahora bien, tal y como hemos comentado en los eventos precoces, también se detectaron elevaciones graves de transaminasas que obligaron a la suspensión del fármaco (30%). Entre este grupo, se encuentran un reducido numero de pacientes que desarrollo una hipertensión portal idiopatica relacionada con el tratamiento, que desarrollaremos mas adelante.

Se ha postulado en distintos estudios, la posibilidad de que la hepatotoxicidad por azatioprina, pudiera controlarse mediante el cambio a 6-mercaptopurina. Aunque no disponemos de una serie amplia para apoyar esta afirmación, es cierto que 3 de nuestros pacientes que presentaron hepatotoxicidad leve por azatioprina se controló con el cambio a 6-mercaptopurina.

HIPERTENSION PORTAL IDIOPATICA

SECUNDARIA A TRATAMIENTO TIOPURINICO

La hipertensión portal idiopática (HTPI) es una enfermedad hepática rara, de etiología incierta que engloba un grupo de entidades con características clínicas semejantes, que engloban un amplio espectro de alteraciones histológicas y que por ello también ha recibido otras denominaciones como: esclerosis hepatoportal, fibrosis portal no cirrótica, cirrosis septal incompleta o hiperplasia nodular regenerativa. Probablemente este hecho refleje diferentes estadios de la enfermedad o a múltiples entidades nosológicas que converjan en un cuadro con características clínicas semejantes.

El diagnostico de Hipertension Portal Idiopatica, es un diagnostico de exclusión, es decir , se da en pacientes con datos clínicos-radiologicos de hipertensión portal, sin cirrosis , y sin alteraciones vasculares (es decir, con permeabilidad del eje esplenoportal y de las Venas suprahepaticas).

El diagnóstico de certeza se establece mediante la anatomía patológica, aunque esta engloba desde cambios minimos, hasta la presencia de hiperplasia nodular regenerativa.

En la literatura, hay casos descritos de hipertensión portal idiopática secundaria al tratamiento con fármacos tiopurínicos, en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, en su mayor parte descritos como hiperplasia nodular regenerativa. Este y otros efectos

adversos hepáticos (como la enfermedad veno-oclusiva o la peliosis hepática) pueden darse entre los 3 meses y los 3 años de tratamiento con tiopurinas.

En nuestra serie, identificamos a 4 pacientes con diagnóstico inequívoco de hipertensión portal idiopática, en la que el tratamiento tiopurinico, fue el único factor causal objetivable. Cabe destacar que en nuestro estudio, todos los pacientes tenían una EII de larga evolución (media de 20 años) y que habían estado en tratamiento con fármacos tiopurínicos un largo periodo (media 88 meses, rango entre 30-120 meses). Es decir, no se objetivó ningún efecto adverso de este tipo en pacientes que no llevaran al menos dos años de tratamiento.

La hipertensión portal idiopática, a diferencia de la secundaria a cirrosis, no suele causar alteraciones analíticas destacables, principalmente en estadios iniciales en los que el perfil hepático suele ser estrictamente normal (con ausencia de citólisis o colestasis). Únicamente la presencia de trombopenia puede predecir el desarrollo de hipertensión portal idiopática. En nuestra serie, hasta en el 100% de los casos, la presencia de trombopenia fue el primer signo de HTP, aunque como la sospecha clínica era baja debido probablemente a la escasa incidencia de esta patología, el diagnóstico no se estableció hasta que no se produjeron otros signos y síntomas clínicos de hipertensión portal. Es decir, la trombopenia aislada pudiera haber sido factor predictor para el desarrollo de hipertensión portal. Por tanto, ante la presencia de trombopenia en pacientes con tratamiento con EII bajo tratamiento con fármacos tiopurínicos, el estudio exhaustivo de hepatopatía es preciso para discriminar a pacientes con

hipertensión portal idiopática (incluso cuando las pruebas de función hepática sean estrictamente normales). De hecho, en pacientes con cirrosis compensada, una cifra de plaquetas inferior a 150.000/mm³ se asocia de manera independiente a la presencia de varices esofágicas. En nuestra serie, todos los pacientes presentaban una cifra de plaquetas igual o inferior a 100.000/mm³ , por lo que si la sospecha de hipertensión portal hubiera sido alta, pudiera haber sido un factor predictor.

Partiendo de esta premisa, analizamos los casos de pacientes con trombopenia, que no respondían a causa hematológica en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal, no identificando nuevos casos de HTPI incipientes, excepto los arriba mencionados.

Respecto a las pruebas de función hepática , nuestros pacientes , no tenían grandes alteraciones del perfil hepático (GOT media: 50, GPT media : 34 y GGT media 175).

Esta presentación insidiosa y silente, hace que en la mayor parte de los casos publicados, la primera manifestación sea la clínica de la hipertensión portal. En nuestro caso, 3 de los pacientes(75%) fueron diagnosticados a raíz de un signo o síntoma de hipertensión portal, dos por hemorragia por varices esófago-gástricas y el otro por un episodio de encefalopatía hepática. Esto apoya el hecho de que a menudo el diagnostico de hipertensión portal idiopática se retrasa, por la dificultad diagnostica en estadios precoces preclínicos.

Existen varios índices que intentan predecir el desarrollo de hipertensión portal y sus complicaciones –como el desarrollo de varices esofágicas- por métodos no invasivos (serológicos y/o radiológicos). Entre los factores serológicos destaca el INR, la albumina o la ALT, pueden predecir según la literatura previa el desarrollo de varices esofágicas en pacientes con cirrosis compensada. No obstante , en pacientes con hipertensión portal idiopática estos marcadores suelen ser característicamente normales por lo que no serian de utilidad.

Es característico, que los pacientes con hipertensión portal idiopática muestre valores elevados en la elastografía de transición (fibroscan) pero que estos sean inferiores al umbral descrito para predecir la presencia de hipertensión portal clínicamente significativa (18,4Kpa).^{17,18} En nuestro estudio, ningún paciente tenía un valor normal en el fibroscan, aunque como hemos comentado anteriormente, inferior a 18,4Kpa, que correspondería a un estadio F4, ya que todos los pacientes tenían valores correspondientes a F2-F3.

Todos los pacientes, presentaron hipertensión portal al estudiar la hemodinámica hepática, aunque no en todos los pacientes se alcanzo valores de hipertensión portal clínicamente significativa. Cabe destacar que incluso en pacientes con manifestaciones clínicas de la hipertensión portal (como hemorragia por varices esófago-gástricas) el gradiente de presión portal por cateterismo de venas suprahepáticas fue clínicamente no significativo. Esto podría traducir, que en los pacientes con hipertensión portal idiopática, las manifestaciones

clínicas se producen con gradientes inferiores a los estimados en pacientes con hipertensión portal secundaria a cirrosis.

El manejo de los pacientes una vez diagnosticados, fue similar al de otros pacientes con hipertensión portal . Los casos de hemorragia por varices recibieron tratamiento endoscópico mediante ligadura con bandas y posteriormente profilaxis secundaria con beta-bloqueantes.

El curso evolutivo de los pacientes , fue similar al de otros pacientes diagnosticados de hipertensión portal por otras causas. El 50% de los pacientes precisan tratamiento diurético, por la presencia de ascitis, con buena respuesta.

En conclusión la hipertensión portal idiopática secundaria a tratamiento tiopurinico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal , es un fenómeno poco frecuente, pero que hay que tener en cuenta en el diagnostico diferencial para un diagnostico precoz, principalmente en pacientes con tratamiento tiopurinico de larga evolución. La presencia de trombopenia , es a menudo el único factor predictor de su desarrollo en fases preclínicas.

TROMBOSIS PORTAL.

En nuestra serie, solo se objetivaron 3 casos de trombosis portal, en principio sin hepatopatía de base y como único factor de riesgo la propia EII. Entre ellos, dos de los pacientes fueron diagnosticados de trombosis crónica mediante pruebas de imagen, por lo que no es posible establecer ni la actividad de la enfermedad cuando se produjo el evento ni si se encontraba hospitalizado en ese momento.

En el otro paciente el evento se diagnostico durante un ingreso hospitalario por mal control de su EII de forma aguda, por lo que se comenzo tratamiento anticoagulante con excelente respuesta.

Es por tanto necesario incidir en la necesidad de pautar anticoagulacion profilactica en todos los pacientes con EII durante el ingreso hospitalario, principalmente si presentan actividad de su EII.

VI- CONCLUSIONES

✓ **Hasta un 11% de pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal desarrollaran algún tipo de hepatopatía, siendo más frecuente en varones de edad media (49,7 años) con Enfermedad de Crohn (58%). La causa más frecuente de hepatopatía en pacientes con EII es la secundaria a tratamiento tiopurinico (39%), desarrollando hasta un 2,6% hipertensión portal idiopática secundaria. Otras causas frecuentes de hepatopatía son la enfermedad por hígado graso no alcohólico (21,7%), la Colangitis Esclerosante Primaria (13,8%) y las hepatitis virales (11,8%).**

✓ **La Colangitis Esclerosante Primaria es más frecuente en pacientes con Colitis Ulcerosa, aunque no exclusiva ya que se presenta hasta en un 14% en pacientes con Enfermedad de Crohn, aunque todos ellos con afectación colónica extensa. El diagnóstico de Enfermedad Inflamatoria Intestinal precede hasta en 5 años el diagnóstico de Colangitis Esclerosante Primaria. Aunque la incidencia de tumores está aumentada en pacientes con Colangitis Esclerosante Primaria y Enfermedad Inflamatoria Intestinal, esto no influye en la mortalidad global (en nuestra serie del 12,5%) ya que los eventos neoplásicos con los programas de cribado actuales se diagnostican en estadios precoces.**

✓ **La Enfermedad Inflamatoria Intestinal podría ser un factor de riesgo independiente para desarrollar Enfermedad por Hígado Graso no alcohólico, con una incidencia mayor que la población general (hasta un 21%) y con menores factores de riesgo cardiovascular (FRCV) para su desarrollo. Asimismo $\frac{3}{4}$ de los pacientes de nuestra serie con esteatosis leve no tenían FRCV y casi la mitad de los que tenían esteatosis moderada tenía 1 o ningún FRCV. No se identificó como factor de riesgo en pacientes con Enfermedad inflamatoria intestinal para desarrollar enfermedad por hígado graso no alcohólico, la presencia de cirugías resectivas previas. Asimismo, no se objetivó que el uso de fármacos biológicos para el control de la enfermedad inflamatoria intestinal ejerciera un factor protector para su desarrollo tal y como se ha publicado en estudios previos.**

✓ **No se produjo ningún caso de reactivación de la infección por VHB en pacientes que recibieron tratamiento inmunosupresor o inmunomodulador para su enfermedad inflamatoria intestinal. Por el tamaño muestral y el tipo de estudio, no se puede concluir que el interferón usado en el tratamiento del VHC tenga un efecto deletéreo intestinal. En nuestro estudio, solo un paciente tuvo que interrumpir el tratamiento con interferón por brote de su enfermedad inflamatoria intestinal.**

✓ **La hepatotoxicidad por fármacos tiopurínicos en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es similar con Azatioprina que con 6-Mercaptopurina. La mayor parte de los efectos adversos hepáticos en relación al tratamiento tiopurínico se da en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución (media 15,4 años), tras tratamientos prologados con este (aconteciendo solo un 17% en los primeros 6 meses de tratamiento).**

✓ Cuando la hepatotoxicidad por tiopurínicos aparece de forma precoz (<6 meses) es más frecuente que produzca alteración severa del perfil hepático. Para su control en estos casos, es preciso la suspensión del fármaco ya que la reducción de la dosis es insuficiente. En cambio, la alteración leve del perfil hepático secundaria al tratamiento tiopurínico en los primeros 6 meses se revierte en la mayoría de los casos con una reducción de la dosis del 25%.

✓ Por el contrario, cuando la alteración leve del perfil hepático secundaria al tratamiento tiopurínico se produce de forma tardía (más de 6 meses de tratamiento), la reducción de la dosis del 25% es a menudo insuficiente y es necesario una reducción del 50% para su control.

✓ El daño hepático secundario a tratamiento tiopurínico en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal es reversible. Todos los pacientes que mantuvieron alteración analítica o radiológica sugestiva de daño hepático tras la reducción de la dosis y/o suspensión del tratamiento fueron diagnosticados de otras causas de hepatopatía (como CBP, EHGNA....)

✓ **La hipertensión portal idiopática en relación con el tratamiento tiopurinico en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal acontece en pacientes con tratamiento tiopurinico de larga evolución (media 88 meses). Ante la presencia de trombopenia en pacientes con tratamiento con EII bajo tratamiento con fármacos tiopurínicos, el estudio exhaustivo de hepatopatía es preciso para discriminar a pacientes con hipertensión portal idiopática (incluso cuando las pruebas de función hepática sean estrictamente normales).**

✓ **Los fenómenos tromboembólicos son frecuentes en pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal principalmente en pacientes con actividad moderada-severa y durante el ingreso hospitalario. La localización portal es poco frecuente, diagnosticándose en la mayor parte de los casos en forma de trombosis portal crónica y en este momento el tratamiento anticoagulante ya no es efectivo. Por tanto, es imprescindible indicar en la necesidad de anticoagulación profiláctica en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal durante la hospitalización (principalmente si hay actividad inflamatoria).**

VII- BIBLIOGRAFÍA

1. Mate J, Pajares JM, Ruiz E. Epidemiología de la Enfermedad Inflamatoria intestinal: sexo, edad, raza, herencia y genética. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;86:606-11.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Wajda A. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol* 1999;149:916-24.
3. Gheorghe C, Pascu O, Gheorghe L, Iacob R, Dumitru E, Tantau M, Vadan R, Goldis A, Balan G, Iacob S, Dobru D, Saftoiu A. Epidemiology of inflammatory bowel disease in adults who refer to gastroenterology care in Romania: a multicentre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1153-9.
4. Saro C, Lacort M, Argüelles F, Antón MJ, García LR, Navascues C. Incidencia y prevalencia de la enfermedad inflamatoria intestinal crónica en Gijón. *Gastroenterol y Hepatol* 2000;23:322-7.
5. Loftus EV Jr. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;126:1504-17.
6. Rubin P, Hungin AP, Nelly PJ, Ling J. Inflammatory bowel disease: epidemiology and management in an English general practice population. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1553-9.

7. Thompson NP, Driscoll R, Pounder RE, Wakefield AJ. Genetics versus environment in inflammatory bowel disease: results of a British twin study. *BMJ* 1996;312:95-6.
8. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, Britton H, Moran TH, Karaliuskas R, Duerr RH, Achkar JP, Brant SR, Bayless TM, Kirschner BS, Hanauer SB, Nunez G, Cho JH. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
9. Ahmad T, Satsangi J, McGovern D, Bunce M, Jewell DP. Review article: the genetics of inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 2000;47:5-14.
10. Ahmad T, Tamboli CP, Jewell D, Colombel JF. Clinical relevance of advance in genetics and pharmacogenetics of IBD. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:731-48.
11. Halfvarson J, Bodin L, Tysk C, Lindberg E, Jarnerot G. Inflammatory bowel disease in a Swedish twin cohort: a long-term follow-up of concordance and clinical characteristics. *Gastroenterol* 2003;124:1767-73.
12. Satsangi J, Parkes M, Louis E, Hashimoto L, Kato N, Welsh K, Terwilliger JD, Lathrop GM, Bell JI, Jewell DP. Two stage genome-wide search in inflammatory bowel disease provides evidence for susceptibility loci on chromosomes 3, 7 and 12. *Nat Genet* 1996; 14:199-02.

13. Satsangi J, Morecroft J, Shah NB, Nimmo E. Genetics of inflammatory bowel disease: scientific and clinical implications. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2003; 17:3-18.
14. Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ, Mirza MM, Mascheretti S, Fisher S, Frenzel H, King K, Hasselmeyer A, Macpherson AJ, Bridger S, van Deventer S, Forbes A, Nikolaus S, Lennard-Jones JE, Foelsch UR, Krawczak M, Lewis C, Schreiber S, Mathew CG. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001;357:1925-8.
15. Ahmad T, Armuzzi A, Bunce M, Mulcahy-Hawes K, Marshall SE, Orchard TR, Crawshaw J, Large O, de SA, Cook JT, Barnardo M, Cullen S, Welsh KI, Jewell DP. The molecular classification of the clinical manifestations of Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002; 122:854-86.
16. Louis E, Michel V, Hugot JP, Reenaers C, Fontaine F, Delforge M, El YF, Colombel JF, Belaiche J. Early development of stricturing or penetrating pattern in Crohn's disease is influenced by disease location, number of flares, and smoking but not by NOD2/CARD15 genotype. *Gut* 2003; 52:552-7.
17. Picco MF, Bayless TM. Tobacco consumption and disease duration are associated with fistulizing and stricturing

behaviors in the first 8 years of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:363-8.

18. Cosnes J, Beaugerie L, Carbonnel F, Gendre JP. Smoking cessation and the course of Crohn's disease: an intervention study. *Gastroenterology* 2001; 120:1093-9.
19. Martini GA, Brandes JW. Increased consumption of refined carbohydrates in patients with Crohn's disease. *Klin Wochenschr* 1976; 54:367-71.
20. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, Stockbrugger RW. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:243-9.
21. Boyko EJ, Theis MK, Vaughan TL, Nicol-Blades B. Increased risk of inflammatory bowel disease associated with oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1994; 140:268-78.
22. Corrao G, Tragnone A, Caprilli R, Trallori G, Papi C, Andreoli A, Di PM, Riegler G, Rigo GP, Ferrau O, Mansi C, Ingrosso M, Valpiani D. Risk of inflammatory bowel disease attributable to smoking, oral contraception and breastfeeding in Italy: a nationwide case-control study. Cooperative Investigators of the Italian Group for the Study of the Colon and the Rectum (GISC). *Int J Epidemiol* 1998; 27:397-04.

23. Vessey M, Jewel ID, Smith A, Yeates D, McPherson K. Chronic inflammatory bowel disease, cigarette smoking, and use of oral contraceptives: findings in a large cohort study of women of childbearing age. *Br Med J* 1986;292:1101-3.
24. Riordan AM, Ruxton CH, Hunter JO. A review of associations between Crohn's disease and consumption of sugars. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52:229-38Persson PG, Ahlbom A, Hellers G. Diet and inflammatory bowel disease: a case-control study. *Epidemiology* 1992; 3:47-52.
25. Katschinski B, Fingerle D, Scherbaum B, Goebell H. Oral contraceptive use and cigarette smoking in Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1596-00.
26. Axel Dignass , Rami Eliakim , Fernando Magro. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Definitions and diagnosis *Journal Crohn`s and Colitis* 2012.
27. A. Dignas, G.Van Assche, J.O.Lindsay et al for the European Crohn`s and Colitis Organisation (ECCO). The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn`s disease: Current Management. *Journal Crohn`s and Colitis* (2010) 4,28-62.

28. Alex Dignas, James O Lindsay , Adreas Sturm et al for the European Crohn`s and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management. Journal Crohn`s and Colitis.2012.
29. Gert Van Assche, Axel Dignas, Julian Panes et al for the European Crohn`s and Colitis Organisation (ECCO). The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn`s disease: Definitions and diagnosis. Journal Crohn`s and Colitis (2010) 4,7-27.
30. Gert Van Assche, Axel Dignass, Bernd Bokemeyer et al for the European Crohn`s and Colitis Organisation (ECCO). Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Special Situations. Journal Crohn`s and Colitis.2012.
31. Gert Van Assche, Axel Dignas, Walter Reinisch et al for the European Crohn`s and Colitis Organisation (ECCO). The Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of Crohn`s disease: Special Situations. Journal Crohn`s and Colitis (2010) 4, 63-101.
32. Vito Annesea , Marco Dapernob , Matthew D. Rutter , Et al on behalf of ECCO European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 982–1018.

33. F. Magro, C. Langner, A. Driessen et al on behalf of the European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. Journal of Crohn's and Colitis (2013) 7, 827-851.
34. Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting guidelines. J Clin Pathol 2013;0:1-22.
35. J. Panes, Y. Bouhnik, W. Reinisch et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: Joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. Journal Crohn's and Colitis (2013) 7, 556-585.
36. A. Bourreille, A. Ignjatovic, L. Aabakken et al on behalf of the World Organisation of Digestive Endoscopy (OMED) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). Role of small-bowel endoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease: an international OMED-ECCO consensus. Endoscopy 2009; 41:618-637.
37. Travis SPL, Stange EF, Lemann M et al. ECCO Consensus guidelines for IBD. Gut 2006; 55 suppl 1;i16-i35.
38. Lakatos PL, Lakatos L, Kiss LS, Peyri-Biroulet L et al. Treatment of extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. Digestion 2012; 86 Suppl1: 28-35.

39. Veloso FT. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease: do they influence treatment and outcome?. *World J Gastroenterol* 2011; 17(22):2702-7.
40. CabreE, Mañosa M, Garcia-Suarez V et al on behalf of the ENEIDA project of the Spanish Group in Crohn's Disease and Ulcerative Colitis (GETECCU). *J Crohn's Colitis*. 2013 Dec30. Epub ahead of print.
41. Peluso R, Di Minno MN, Iervolino S et al. Enteropathic spondyloarthritis :from diagnosis to treatment. *Clin Dev Immunol* 2013. Epub ahead of print.
42. De Vos M, Hindryckx P, Laukens D. Novel development in extraintestinal manifestations and spondylarthropathy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2011; 1: S19-26.
43. Manzano AV, Borghi A, Stadnicki A, Crosti C, Cugno M. Cutaneous manifestations in patients with inflammatory bowel diseases: Pathophysiology, clinical features and therapy. *Inflamm Bowel Dis*. 2014;20(1): 213-27.
44. Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2013; 15(3):314.
45. Solis JA, Solis-Muñoz P. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel diseases. *Rev Esp Enferm Dig*. V99.n9. 2007.

46. Riegler G, D'Inca , Sturniolo GC et al. Hepatobiliary alterations in patients with inflammatory bowel disease. A multicenter study. Scand J Gastroenterol 1998;33:93-8.
47. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol. 2004; 99: 97-101.
48. Sinagra E, Aragona E, Romano C et al. The role of portal vein trombosis in the clinical course of inflammatory bowel diseases: reporto n three cases and review of the literatura. Gastroenterol Res Pract. 2012; 2012:916428.
49. Major JM, Sargent JD, Graubard BI et al. Local geographic variation in chronic liver disease and hepatocellular carcinoma contributions of socioeconomic deprivation. Ann Epidemiol. 2013. Epub ahead of print.
50. Schiff. Higado. Edicion 2007. ISBN:978847F1015389.
51. Sleisenger. Enfermedades Digestivas y Hepaticas. Edicion 2008. ISBN: 9788480862806.
52. Forman LM, Lucey MR. Predicting the prognosis of chronic liver disease: an evolution from Child to MELD. Hepatology 2001; 33(2): 473-475.
53. Schmidt G. Ecografia: De la imagen al diagnostico.Ed Medica Panamericana, 2008

54. Federle. Diagnostico por Imagen. Ed. Marban 2011.
55. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2012; 56:908-943.
56. Friedrich-Rust M, Ong MF, Martens S et al. Performance of transient elastography for the non-invasive assesment of liver fibrosis: a meta-analysis. Gastroenterology 2008; 134(4):960-974.
57. Yoshioka K, Kawabe N, Hashimoto S. Transient elastography: Applications and limitations. Hepatol Res. 2008.
58. Mayo MJ, Parkes J, Adams-Huet B et al. Prediction of clinical outcomes in primary biliary cirrosis by serum enhanced liver fibrosis assay. Hepatology 2008;48(5):1549-1557.
59. Angulo P, Hui JM, Marchesini G et al. The NAFLD fibrosis score : a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007; 45(4):846-54.
60. Procopet B, Tantau M, Bureau C. Are there any alternative methods to hepatic venous pressure gradient in portal hypertension assesment?. JGastrointestin Liver Dis. 2013; 22(1):73-8.
61. Khokhar OS, Lewis JH. Hepatotoxicity of agents used in the management of inflammatory bowel disease. Dig Dis. 2010;28(3):508-18.

62. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Sep;16(9):1598-619.
63. Hou JK, Velayos F, Terrault N, Mahadevan U. Viral hepatitis and inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Jun;16(6):925-32.
64. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *J Crohns Colitis*. 2013 Mar;7(2):113-9.
65. Rojas-Feria M, Castro M, Suarez E, Ampuero J, Romero-Gomez M. Hepatobiliary manifestations in inflammatory bowel disease: The gut, the drugs and the liver. *World J Gastroenterol*. 2013; 14; 19(42): 7327-7340.
66. Tanaka A, Takikawa H. Geoepidemiology of primary sclerosing colangitis: A clinical review. *J Autoimmun* 2013 Aug7: epub ahead of print.
67. Sourianarayanan A, Garg G, Smith TH et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis*. 2013 Sep1;7(8):279-285.
68. de Jong DJ, Derijks LJ, Naber AH, et al. Safety of thiopurines in the treatment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2003;69 –72.

69. Khan N, Abbas AM, Whang N, Balart LA, Bazzano LA, Kelly TN. Incidence of liver toxicity in inflammatory bowel disease patients treated with methotrexate : a meta-analysis of clinical trials. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Feb;18(2):359-67.
70. Gisbert JP, Gonzalez-Lama Y, Mate J. Thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1518–1527
71. Bastida G, Nos P, Aguas M, et al. Incidence, risk factors and clinical course of thiopurine-induced liver injury in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22:775–82
72. Khanna R, Sarin SK. Non-Cirrhotic Portal Hypertension – Diagnosis and Management. *J Hepatol* 2013 Aug 23. Epub ahead of print.
73. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M y cols. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007; 56:1404-1409.
74. Mosli M, Croome K, Qumosani K et al. The Effect of liver transplantation for Primary Sclerosing Cholangitis on disease activity in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol* 2013 Jul;9(7):434-441.

75. Hansen JD, Kumar S, Lo WK, Pulsen DM, Halai UA, Tater KD. Ursodiol and Colorectal
76. Navaneethan U, Venkatesh PG, Mukewar S et al. Progressive primary sclerosign cholangitis requiring liver transplantation is associated with reduced need for colectomy in patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2012; 10: 540-546.
77. Bergquist A, Ekbom A, Olsson R et al. Hepatic and extrahepatic malignancies in primary sclerosing cholangitis. J. Hepatol. 2002; 36: 321-327.
78. Boberg KM, Jebsen P, Clausen OP, et al. Diagnostic benefit of biliary brush cytology in cholangiocarcinoma in primary sclerosing cholangitis. J Hepatol. 2006;45:568–574. Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-base epidemiology, malignancy risk and outcome of primary sclerosingcholangitis.Hepatology.2013;doi:10.1002/hep.26565.
79. Boonstra K, van Erpecum KJ, van Nieuwkerk C, et al. Primary sclerosing chol-angitis is associated with a distinct phenotype of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis. 2012;18:2270–2276.
80. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology. 2010;5:660–678.

81. Fickert P, Wagner M, Marschall HU, et al. 24-norUrsodeoxycholic acid is superior to ursodeoxycholic acid in the treatment of sclerosing cholangitis in Mdr2 (Abcb4) knockout mice. *Gastroenterology*. 2006;130:465–481.
82. Levy C, Lymp J, Angulo P, Gores GJ, Larusso N, Lindor KD. The value of serum CA 19-9 in predicting cholangiocarcinomas in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci*. 2005;50:1734–1740.
83. Lindor KD, Kowdley KV, Luketic VA et al. High-dose ursodeoxycholic acid for the treatment of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 50(3), 808–814 (2009)
84. Giraldo Escobar LM, Crespo Madrid, N, Vila Miravet V et al. Ulcerative colitis associated with autoimmune hepatitis: a differential form of inflammatory bowel disease. *An Pediatr*.2013. Epub ahead of print.
85. Saich R, Chapman R. Primary sclerosing cholangitis , autoimmune hepatitis and overlap syndromes in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14(3):331-7.
86. McGowan CE, Jones P, Long MD, Barritt AS. Changing shape of disease: nonalcoholic fatty liver disease in Crohn's disease-a case series and review of the literatura. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Jan;18(1):49-54.

87. Souza MR, Diniz F, Medeiros-Filho JE, Araujo MS. Metabolic síndrome and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease. *Arg Gastroenterol* 2012 Jan-Mar;49(1):89-96.
88. Itoh S, Igarashi M, Tsukada Y et al. Non alcoholic fatty liver with alcoholic hyalin after long-term glucocorticoid therapy. *Acta Hepatol-Gastroenterol* 1977;24:415-8.
89. Navaneethan U, Shen B. Hepatopancreatobiliary manifestations and complications associated with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010; 16: 1598-1619.
90. McGowan CE, Jones P, Long MD, Barritt AS. Changing shape of disease: non-alcoholic fatty liver disease in Crohn's disease-a case series and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis.* 2012; 18: 49-54.
91. Allen AM, Kim WR, Larson J, Loftus EV. Efficacy and Safety of treatment of hepatitis C in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013 Jul 23. Epub ahead of print.
92. Lin MV, Blonski W, Buchner AM, Reddy KR, Lichtenstein GR. The influence of anti-TNF therapy on the course of chronic hepatitis C virus infection in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2013 Apr;58(4):1149-56.

93. Gisbert JP, Chaparro M, Esteve M. Review article: prevention and management of hepatitis B and C infection in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 Mar;33(6):619-33.
94. Loras C, Gisbert JP, Minguez M et al. Liver dysfunction related to hepatitis B and C in patients with inflammatory bowel disease treated with immunosuppressive therapy. *Gut* 2010 Oct;59(10):1340-6.
95. Biancone L, Pavia M, Del Vecchio Blanco G et al. Hepatitis B and C virus infection in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7: 287-294.
96. Loras C, Saro C, Gonzalez-Huix F et al. Prevalence and factors related to hepatitis B and C in inflammatory bowel disease patients in Spain: A nationwide , multicenter study. *Am J Gastroenterol*. 2009; 104: 57-63.
97. Friis H, Andreassen PB. Drug-induced hepatic injury: an analysis of 110 cases reported to the Danish Committee on adverse drug reactions between 1978 and 1987. *J Intern Med* 1192;232: 133-8.
98. Al Hadithy AF, de Boer NK, Derijks LJ, et al. Thiopurines in inflammatory bowel disease: Pharmacogenetics, therapeutic drug monitoring and clinical recommendations. *Dig Liver Dis* 2005;37:282-97

99. Pearson DC, May GR, Fick G, et al. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000067.
100. de Jong DJ, Goullet M, Naber TH. Side effects of azathioprine in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:207-12.
101. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, et al. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD000545.
102. Lopez-Sanroman A, Bermejo F, Carrera E, et al. Efficacy and safety of thiopurinic immunomodulators (azathioprine and mercaptopurine) in steroid-dependent ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:161-166.
103. Martinez F, Nos P, Pastor M, Garrigues V, Ponce J. Adverse effects of azathioprine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* 2001;93:769-78.
104. Avasthi G, Bhatt P, Singh J. Methotrexate-induced liver cirrosis in a patient of psoriasis. *J Assoc Physicians India* 2012 May;60:47-8.

105. Barbero-Villares A, Mendoza Jimenez-Ridruejo J, Taxonera C et al. Evaluation of liver fibrosis by transient elastography (Fibroscan) in patients with inflammatory bowel disease treated with methotrexate: a multicentric trial. *Scand J Gastroenterol*. 2012 May;47(5):575-9.
106. Fournier MR, Klein J, Minuik GY, Bernstein CN. Changes in liver biochemistry during methotrexate use for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010 Jul;105(7):1620-6.
107. Rogler G. Gastrointestinal and liver adverse effects of drugs used for treating IBD. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010 Apr;24(2):157-65.
108. Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354:731-739.
109. Braun M, Fraser GM, Kunin M et al. Mesalamine-induced granulomatous hepatitis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1973-4.
110. Rubin R. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure and necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1994 ;89: 789-91.
111. Schoonjans R, Mast A, Van der Abeele G et al. Sulfasalazine-associated encephalopathy in a patient with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1993;88:1759-63.

112. Hautekeete ML, Bourgeois N, Potvin P et al. Hypersensitivity with hepatotoxicity to mesalazine after hypersensitivity sulfasalazine. *Gastroenterology* 1992;103:1925-7.
113. De Vrie-anas HS, De Heij T, Roelofs HM, Te Morsche RH, Peters WH, De Jong DJ. Infliximab exerts no direct hepatotoxic effect on HepG2 cells in vitro. *Dig Dis Sci*. 2012 Jun;57(6):1604-8.
114. Sokolove J, Strand V, Greenberg JD et al. Risk of elevated liver enzymes associated with TNF inhibitor utilisation in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1612-1617.
115. Mancini S, Amarotti E, Vecchio S et al. Infliximab-related hepatitis: discussion of a case and review of the literatura. *Intern Emerg Med*. 2010;5:193-200.
116. Ierardi E, Valle ND, Ncchiero MC et al. Onset of liver damage after a single administration of infliximab in a patient with refractory ulcerative colitis. *Clin Drug Investig*. 2006;26:673-676.
117. De Boer NK, Mulder CJ, Van Bodegraven AA. Nodular regenerative hyperplasia and thiopurines : the case for level-dependent toxicity. *Liver Transpl* 2005; 11:1300-1.

118. Leon-Montañes R, Trigo-Salado C, Leo-Carnerero E et al. Treatment with adalimumab in a patient with regenerative nodular hyperplasia secondary to azathioprine. *Rev Esp Enferm Dig* 2013 May;105(3):168-170.
119. Selsik P, Mary JY, Beaugier L et al. Incidence of nodular regenerative hyperplasia in inflammatory bowel disease patients treated with azathioprine. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17:565-72.
120. Vernier-Massouille G, Cosnes J, Lemann M et al. Nodular regenerative hyperplasia in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine. *Gut* 2007;56:1404-9.
121. Calabrese E, Hanauer SB, Assessment of non-cirrhotic portal hypertension associated with thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:48-53.
122. Arnott ID, Ghosh S. Portal hypertension in the presence of minimal liver damage in Crohn's disease on long-term azathioprine: Possible endothelial cell injury. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12:569-73.
123. Leal-Valdivielso C, Naves JE, Mañosa M, Zabana Y, Cabre E, Domenech E. Portal hypertension in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*. 2010 Apr;33(4):297-302.

124. Joo M, Abreu-Lima P, Farraye F, Smith T, Swaroop P, Gardner L, Lauwers GY, Odze RD. Pathologic features of ulcerative colitis in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Am J Surg Pathol*. 2009; 33: 854-862.
125. Venkatesh PG, Navaneethan U, Shen B. Hepatobiliary disorders and complications of inflammatory bowel disease. *J Dig Dis*. 2011; 12: 245-256.
126. Sourianarayanane A, Garg G, Smith TH et al. Risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013; 7: e279-e285.
127. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2012; 57: 167-185.
128. Russmann S, Zimmermann A, Krahenbühl S , Kern B, Reichen J. Veno-occlusive disease , nodular regenerative hyperplasia and hepatocellular carcinoma after azathioprine treatment in a patient with ulcerative colitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13: 287-290.
129. Ghabril M, Bonkovsky HL, Kum C et al. Liver injury from tumor necrosis factor- α antagonists: análisis of thirty-four cases. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 11: 558-564.

VIII- ANEXOS

TABLA 1: CLASIFICACION DE MONTREAL

COLITIS ULCEROSA

Extension colitis ulcerativa	Anatomia
E1: Proctitis ulcerativa	Limitado a recto(15cm) , distal unión rectosigma
E2: Colitis izquierda	Compromiso distal al angulo esplenico
E3: Colitis extensa	Se extiende proximal al angulo esplénico.

TABLA 2: CLASIFICACION DE MONTREAL

ENFERMEDAD DE CROHN.

MONTREAL	
Edad del diagnostico	A1: menor 16 años A2: entre 17 y 40 años A3: mayor de 40 años
Localizacion	L1: ileal L2: colonico L3: Ileocolonico L4: digestivo superior aislado
Comportamiento	B1: no estenosante ni penetrante B2: estenosante B3: penetrante P: enfermedad perianal

TABLA 3: CRITERIOS DE LEONARD-JONES.

	Clínica o endoscopia	Radiología	Biopsia	Muestra quirúrgica
Lesión digestiva alta	+	+	+	+
Lesión anal	+		+	+
Distribución segmentaria	+	+	+	+
Lesión transmural				
Fisura		+		+
Absceso	+	+		+
Fístula	+	+		+
Estenosis	+	+		+
Hallazgos histológicos				
Úlcera			+	+
Agregados linfoides			+	+
Granulomas			+	+

TABLA 4: INDICE DE MAYO
ENDOSCOPICO

0	Normal o enfermedad inactiva
1	Enfermedad leve(eritema, disminucion del patrón vascular, friabilidad leve)
2	Enfermedad moderada (eritema evidente, ausencia patrón vascular, friabilidad, erosiones)
3	Enfermedad grave (hemorragia espontanea, ulceraciones)

TABLA 5: INDICE CDAI.

	Días	1	2	3	4	5	6	7	Suma × factor	Subtotal
1. Número de heces líquidas o muy blandas		–	–	–	–	–	–	–	× 2 =	
2. Dolor abdominal (no = 0, leve = 1, moderado = 2, grave = 3)		–	–	–	–	–	–	–	× 5 =	
3. Estado general (bueno = 0, regular = 1, malo = 2, muy malo = 3, terrible = 4)		–	–	–	–	–	–	–	× 7 =	
4. Número de las siguientes 6 manifestaciones clínicas										
Artritis/artralgia										
Iritis/uveítis										
Eritema nudoso/pioderma/aftas										
Fisura anal/fístula/absceso										
Otras fístulas										
Fiebre > 38,5 °C en la última semana									× 20 =	
5. Toma de antidiarreicos (no = 0, sí = 1)									× 30 =	
6. Masa abdominal (no = 0, dudosa = 2, sí = 5)									× 10 =	
7. Hematocrito (47%: hematocrito actual en varones) (43%: hematocrito actual en mujeres)									× 6 =	
8. Peso corporal = ? Peso estándar = ? Porcentaje por debajo del peso estándar									× 1 =	
Los apartados 1, 2 y 3 hacen referencia a lo ocurrido al paciente durante los 7 días previos a la consulta.										
Para la inclusión en ensayos clínicos, se consideran “activos” los pacientes con CDAI ≥ 220.										
Se considera remisión un CDAI < 150 y se considera respuesta una disminución en el CDAI ≥ 100 puntos.										
Se considera recidiva un CDAI > 150 con un incremento de 100 puntos respecto al valor basal.										

TABLA 5: INDICE DE HARVEY-BRADSHAW

Estado general	0= bien
	1= ligeramente por debajo de lo normal
	2= malo
	3= muy malo
	4= terrible
Dolor abdominal	0= ausente
	1= leve
	2= moderado
	3= intenso
Deposiciones liquidas	Numero de deposiciones liquidas/blandas en 24 horas
Masa abdominal	0= ninguna
	1= dudosa
	2= definida
	3= definida y blanda
Complicaciones (1 punto por cada ítem)	Artralgia
	Uveitis
	Eritema nodoso
	Úlcera aftosa
	Pioderma gangrenoso
	Estomatitis
	Fisura anal
	Absceso
	Nuevas fistulas

Un índice < o igual a 5 se considera remisión clínica.

TABLA 6: Clasificación histológica de la CEP.

ESTADIO I	Degeneracion de las células epiteliales del conducto b con infiltrado inflamatorio y en ocasiones edema port confinado a la triada portal
ESTADIO II	Fibrosis e infiltrado inflamatorio del parénquima periport Dilatación de la triada portal. Ductopenia biliar.
ESTADIO III	Formación de septos y fibrosis porto-portal. Degeneraciór desaparición de conductos biliares.
ESTADIO IV	Cirrosis franca. Proliferacion y dilatación de los conductos interlobulares e incremento de los neutrófilos periportale

IX- LISTA DE ABREVIATURAS

- EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal
- CU: Colitis Ulcerosa
- EC: Enfermedad de Crohn.
- CI: Colitis indeterminada
- HLA: Antígeno mayor de histocompatibilidad
- NF- κ B: Factor nuclear kappa beta
- MAI: Mycobacterium avium
- TB: Tuberculosis
- AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
- RM: Resonancia magnética
- CPRE: Colangiopancreatografía retrograda endoscópica.
- CDAI: Crohn's Disease Activity Index
- TAC: Tomografía axial computarizada
- AR: Artritis reumatoide
- EA: Espondilitis anquilopoyética
- 5-ASA: Aminosalicilatos
- TNF: Factor de necrosis tumoral
- Bil: Bilirrubina
- AST: Aspartato aminotransferasa
- ALT: Alanina aminotransferasa
- GGT: Gamma glutamil transpeptidasa
- FA: Fosfatasa alcalina
- ANA: Anticuerpos antinucleares
- AntiLKM: Anticuerpos anti-liver kidney microsomal
- AMA: Anticuerpos antimitocondriales
- Ig: Inmunoglobulinas
- HTP: Hipertensión portal

- CMH: complejo mayor de histocompatibilidad
- ET: Elastografía de transición, Fibroscan
- PSL: Presión suprahepática libre
- PSE: Presión suprahepática enclavada
- GPVH: Gradiente de presión en las venas suprahepáticas
- EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico
- IMC: Índice masa corporal
- CEP: Colangitis esclerosante primaria
- AUDC: Ácido Ursodesoxicólico
- HAI: Hepatitis autoinmune
- VHC: Virus hepatitis C
- VHB: Virus hepatitis B
- VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
- ETE: Enfermedad tromboembólica
- TVP: Trombosis venosa profunda
- TEP: Tromboembolismo pulmonar